

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Medicina



TESIS DOCTORAL

**Análisis de coste-eficacia de los test genómicos en el
tratamiento del cáncer de mama**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Sara Pérez Ramírez

Directores

Miguel Martín Jiménez
Iván Márquez Rodas
Sara López-Tarruella Cobo

Madrid, 2017

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Medicina I



ANÁLISIS DE COSTE-EFICACIA DE LOS TEST GENÓMICOS EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE MAMA

Memoria para optar al grado de doctor presentada por

Sara Pérez Ramírez

Bajo la dirección de los doctores

Miguel Martín Jiménez

Iván Márquez Rodas

Sara López-Tarruella Cobo

Madrid, 2016

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Medicina I



ANÁLISIS DE COSTE-EFICACIA DE LOS TEST GENÓMICOS EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE MAMA

Memoria para optar al grado de doctor presentada por

Sara Pérez Ramírez

Bajo la dirección de los doctores

Miguel Martín Jiménez

Iván Márquez Rodas

Sara López-Tarruella Cobo

Madrid, 2016

A mi familia

*Investigar es ver lo que todo el mundo ha visto, y
pensar lo que nadie más ha pensado*

Albert Einstein

Agradecimientos

TESIS DOCTORAL

Quisiera expresar mi más sincero agradecimiento a las personas que han hecho posible la realización de esta tesis.

En primer lugar, al **Doctor Miguel Martín**, director de esta tesis, por su confianza y por haberme dado la oportunidad de embarcarme en este proyecto.

Al **Doctor Iván Márquez** y a la **Doctora Sara López-Tarruella**, co-directores de esta tesis, por su apoyo constante, sus consejos y su colaboración en la búsqueda bibliográfica que ha hecho posible este trabajo.

A **María del Monte**, por su dedicación y su paciencia a la hora de enseñarme a crear y actualizar las bases de datos.

A mis compañeras de residencia **Mercedes Cavanagh** y **Beatriz Moya** por su enorme cariño y por animarme siempre a seguir adelante y a alcanzar mis metas.

Al **Doctor José Ángel Arranz** y al **Doctor Andrés Muñoz** por creer en mí y servirme de inspiración durante mis años de formación en oncología.

A todas las **pacientes** que han participado en este estudio sin cuya colaboración este proyecto no hubiese sido posible.

A **Fernando**, que siempre ha estado a mi lado y con el que comparto mi vida.

A mi **familia**, por la educación que me han dado y gracias a la cual he conseguido alcanzar todas mis metas.

Y sobre todo gracias a mi **padre** porque su esfuerzo, sacrificio y su buen hacer como médico me han servido siempre como fuente de inspiración y como modelo a seguir.

A vosotros va dedicada esta tesis.

Índice

TESIS DOCTORAL

ABREVIATURAS	11
RESUMEN.....	13
SUMMARY	23
1. INTRODUCCIÓN	32
2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	44
2.1 Justificación del estudio.....	45
2.2 Hipótesis del estudio	46
2.3 Objetivos del estudio.....	46
3. MATERIAL Y MÉTODOS	48
3.1 Diseño del estudio.....	49
3.2 Ámbito del estudio	49
3.2.1 Lugar	49
3.2.2 Tiempo.....	49
3.2.3 Sujetos	49
3.3 Trabajo de campo y recogida de datos	51
3.3.1 Procedimiento del estudio	51
3.3.2 Descripción de bases secundarias.....	52
3.3.3 Variables del estudio	54
3.4 Aspectos éticos	60
3.5 Procesamiento y análisis de datos	61
3.5.1 Tratamiento y codificación de las variables	61
3.5.2 Descripción y criterios del análisis estadístico	61
3.6 Evaluación económica del estudio	62
3.6.1 Modelo económico	62
3.6.2 Probabilidades del modelo	63
3.6.3 Costes del modelo	64
3.6.4 Uso de recursos.....	64
3.6.5 Utilidades del modelo	65
3.6.5 Análisis realizados	68
4. RESULTADOS	70
4.1 Análisis descriptivo de la muestra del estudio	71
4.1.1 Distribución de la muestra por centros hospitalarios.....	72
4.1.2 Características de las pacientes	75
4.1.3 Características del tumor	75

4.1.4 Factores de riesgo clínico-patológicos	76
4.1.5 Características de los test genómicos	77
4.2 Análisis de la recomendación de tratamiento antes y después de realizar el test genómico.....	78
4.2.1 Análisis global	78
4.2.2 Análisis del grupo de pacientes a las que se solicitó Oncotype Dx®	80
4.2.3 Análisis del grupo de pacientes a las que se solicitó MammaPrint®	81
4.3 Análisis del cambio en la decisión de tratamiento	82
4.3.1 Análisis global	82
4.3.2 Análisis del grupo de pacientes a las que se solicitó Oncotype Dx®	82
4.3.3 Análisis del grupo de pacientes a las que se solicitó MammaPrint®	83
4.4 Análisis comparativo de los cambios en la recomendación de tratamiento entre oncotype dx y mammaprint.	84
4.5 Asociación entre las variables clínico-patológicas y la probabilidad de cambio en la recomendación de tratamiento tras conocer el resultado del test genómico.	86
4.6 Nivel de confianza del oncólogo en la recomendación de tratamiento adyuvante antes y después de conocer el resultado del test genómico	92
4.7 Análisis del tratamiento finalmente administrado.....	92
4.8 Clasificación molecular de los tumores de mama a partir de parámetros inmunohistoquímicos	94
4.8.1 Caracterización molecular según los criterios histopatológicos de St. Gallen y de Prat et al.	94
4.8.2 Diferencias en las características clínico-patológicas entre las pacientes con tumores luminales A y luminales B	95
4.8.3 Diferencias en la distribución del riesgo de recaída determinado por los test de predicción genómica entre los tumores luminales A y luminales B	96
4.9 Percepción de las pacientes sobre el papel de los test de predicción genómica en la toma de decisiones terapéuticas en cáncer de mama	98
4.10 Evaluación económica	102
4.10.1 Perspectiva de los hospitales del SERMAS.....	102
4.10.2 Perspectiva de la sociedad	103
5. DISCUSIÓN	106

5.1 Comparación de los datos demográficos con los de los principales estudios de validación clínica de los test genómicos oncotype dx® y mammaprint®.....	107
5.2 Estudios de utilidad clínica de oncotype dx® y mammaprint®	108
5.3 Estudios de utilidad clínica de los test genómicos realizados en España.....	115
5.4 Diferencias entre los test genómicos oncotype dx® y mammaprint®	116
5.5 Grupo de pacientes de riesgo intermedio de oncotype dx®	120
5.6 Utilidad de oncotype dx® en las pacientes con ganglios positivos.	122
5.7 Asociación de los parámetros clínico-patológicos con la probabilidad de cambio de tratamiento tras el test genómico.....	124
5.8 Esquemas de quimioterapia seleccionados por los oncólogos para el tratamiento adyuvante del cáncer de mama	125
5.9 Correlación entre los resultados de oncotype dx® y mammaprint® y los subtipos luminales del cáncer de mama	127
5.10 Percepción del clínico y de las pacientes sobre los test genómicos	130
5.11 Estudio farmacoeconómico.....	131
5.12 Estudios farmacoeconómicos realizados en España.....	135
5.13 Ensayos clínicos prospectivos y aleatorizados de las plataformas genómicas oncotype dx® y mammaprint®	137
5.14 Otras plataformas de predicción genómica en cáncer de mama	139
5.15 Limitaciones del estudio	140
6. CONCLUSIONES	141
7. BIBLIOGRAFÍA.....	141
8. ANEXOS.....	141
9. ÍNDICE DE TABLAS, FIGURAS Y ANEXOS.....	141
10. ÍNDICE ANALÍTICO.....	141
11. PUBLICACIONES	141

Abreviaturas

TESIS DOCTORAL

AC/EC: Adriamicina-Ciclofosfamida/Epirubicina-Ciclofosfamida

AJCC: American Joint Cancer Committee

AOL: Adjuvant Online

ARN: Ácido RiboNucleico

ASCO: American Society of Clinical Oncology

ATAC: Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination

AVAC: Años de Vida Ajustados por Calidad

BIBL.: bibliografía

BV: bevacizumab

CAM: Comunidad Autónoma de Madrid

CEIC: Comité Ético de Investigación Clínica

CM: cáncer de mama

CMF: Ciclofosfamida-Metotrexate-Fluorouracilo

CTCAC: Common Toxicity Criteria for Adverse Effects.

DE: Desviación Estándar

DNI: Documento Nacional de Identidad

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group

EEUU: Estados Unidos

EQ-5D: European Quality of Life-5D

ESMO: European Society of Medical Oncology

EV: Expected Value

F.: Fundación

FAC/FEC: Adriamicina-Ciclofosfamida-Fluorouracilo/Epirubicina-ciclofosfamida-Fluorouracilo

FDA: Food and Drug Administration

FFPE: Formalin Fixed Paraffin Embedded

FISH: Hibridación in Situ con Fluorescencia

GEICAM: Grupo Español de Investigación en Cáncer de Mama

GCS-F: Factor Estimulante de Colonias de Granulocitos

H.: Hospital

HER: Human Epidermal growth factor Receptor

HT: HormonoTerapia

IA: Inhibidores de la Aromatasa

IHQ: InmunoHistoQuímica

IMPACT: IMProving Care and Knowledge through Translational research in breast cancer

KM: kilómetros

LA: luminal A

LB: luminal B

LHRH: hormona liberadora de hormona luteinizante

LI: límite inferior **LS:** límite superior

MINDACT: Microarray for Node-Negative Disease may Avoid Chemotherapy

N: afectación ganglionar

Nmic: micrometástasis ganglionares.

NCCN: National Comprehensive Cancer Network

NHC: Número de Historia Clínica

NSABP: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project

PREGECAM: Proyecto de Predictores Genómicos de la Comunidad de Madrid

pT: tamaño definido por la anatomía patológica

PTES.: pacientes

QHT: QuimioHormonoterapia

QT: QuimioTerapia

RASTER: Microarray Prognostics in Breast Cancer

RE: Receptores de Estrógeno

REC.: recomendación

RH: Receptores Hormonales

RMN: Resonancia Magnética Nuclear

ROR: Recurrence of Risk

RP: Receptor de Progesterona

RS: Recurrence Score

RT-PCR: Reacción en Cadena de la Polimerasa con Transcriptasa Inversa

Rx: radiografía

RxPONDER: Rx for Positive Node, Endocrine Responsive Breast Cancer

SABCS: San Antonio Breast Cancer Symposium

SEER: Surveillance, Epidemiology and End Results program

SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica

SERMAS: Servicio Madrileño de Salud

SLP: Supervivencia Libre de Progresión

SNS: Sistema Nacional de Salud

SWOG: Southwest Oncology Group

TAC: Taxotere-Adriamicina-Ciclofosfamida

TAILORx: Trial Assigning Individualized Options for Treatment

TaxAC: Taxotere-Adriamicina-Ciclofosfamida

TC: Taxotere-Ciclofosfamida

TNM: (T) Tumor primario, (N) Ganglios linfáticos regionales, (M) Metástasis a distancia

TRANSP: transporte

TTO.: tratamiento

USOR: United States Oncology Research

€: Euro **\$:** Dólar

Resumen

TESIS DOCTORAL

TÍTULO: ANÁLISIS DE COSTE-EFICACIA DE LOS TEST GENÓMICOS EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE MAMA.

Palabras Clave: Cáncer de mama. Test genómico. Oncotype Dx®. MammaPrint®. Adyuvancia. Coste-eficacia.

1. INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama (CM) es el tumor más frecuente en mujeres con cerca de 16.000 nuevos casos por año en España. Aproximadamente la mitad de las enfermas presentan tumores con receptores hormonales positivos y sin invasión ganglionar loco-regional al diagnóstico. Este subgrupo de pacientes con CM inicial de estadio precoz ha aumentado en los últimos años gracias a la implantación de los programas de cribado y a la mayor concienciación de la población.

El tratamiento adyuvante en estas pacientes se basa en la administración secuencial de quimio y hormonoterapia (QHT) o en una terapia hormonal exclusiva (HT). La recomendación final de tratamiento se basa en la valoración del riesgo individual de recaída de cada paciente unido a los beneficios y posibles efectos asociados a cada tratamiento. Tradicionalmente, la estimación del riesgo de recaída se realiza a partir de indicadores pronósticos clínico-patológicos entre los que se incluyen el tamaño del tumor, el grado, el estado de los receptores hormonales, la sobreexpresión del factor de crecimiento epidérmico humano tipo 2 (HER2) y la presencia o ausencia de afectación ganglionar locorregional. Aunque la mayor parte de las guías de práctica clínica recomiendan el tratamiento adyuvante con QHT en las pacientes con CM precoz, la realidad es que la mayoría de estas enfermas quedan libres de enfermedad tras la cirugía incluso en ausencia de quimioterapia (QT) adyuvante. Además, la QT se asocia con importante toxicidad tanto inmediata como tardía y su indicación y manejo incrementa el gasto sanitario. Por este motivo existe una clara necesidad de identificar nuevos factores pronósticos y predictivos más sensibles que seleccionen mejor a las pacientes en función de su riesgo de recaída y ayuden al clínico a afinar más en la selección del tratamiento adyuvante. En este sentido los test genómicos Oncotype Dx® y MammaPrint® se perfilan como herramientas muy prometedoras.

Oncotype Dx® se basa en el análisis mediante la técnica de reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR) de la expresión de 21 genes en el ácido ribonucleico (ARN) extraído de muestras de tejido parafinado de CM. Cuantifica el

riesgo de recaída a distancia a 10 años de mujeres con CM con RH positivos y ganglios negativos tratadas con tamoxifeno y predice además la magnitud de beneficio del tratamiento con QT. El resultado de la prueba se corresponde con una puntuación denominada índice de recurrencia o recurrence score (RS). Aunque el RS se considera una variable continua permite agrupar a las pacientes en tres categorías de riesgo (bajo, intermedio y alto). El test genómico MammaPrint® analiza la expresión de 70 genes relacionados con el cáncer mediante la tecnología de los microarrays. Esta plataforma se desarrolló inicialmente para predecir el riesgo de recaída en pacientes con CM sin afectación ganglionar y de menos de 55 años. Calcula una puntuación de recaída que se expresa de forma dicotómica en términos de bajo riesgo y alto riesgo eliminando así la ambigüedad del riesgo de recaída intermedio del test genómico Oncotype Dx®. Aunque para realizar esta prueba se requiere el uso de muestras en fresco su eficacia también ha sido demostrada en tejido incluido en parafina.

Las plataformas de expresión génica han sido incorporadas en las principales guías de manejo clínico del CM (NCCN, ASCO, ESMO y Consenso de St. Gallen). Numerosos estudios prospectivos han demostrado que la incorporación de los test genómicos a la práctica clínica habitual tiene un impacto significativo en la decisión del tratamiento adyuvante del CM. Tanto es así que el resultado de estas pruebas condiciona un cambio en la recomendación inicial de tratamiento en hasta un 35 % de los casos y reduce la prescripción de QT en el 17 % de las pacientes. Las evaluaciones económicas realizadas hasta la fecha concluyen que ambos test genómicos son eficientes desde la perspectiva del sistema sanitario de distintos países e incluso pueden contribuir a ahorrar gastos. En este sentido parece evidente que el mayor reto se centra en definir el papel de las plataformas genómicos en la práctica clínica y en la toma de decisiones de tratamiento.

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

El objetivo principal de este estudio es valorar la eficiencia económica de las pruebas genómicas Oncotype Dx® y MammaPrint® frente a los índices pronósticos convencionales en una muestra prospectiva de mujeres con CM localizado dentro del Proyecto PREGECAM de Predictores Genómicos de Cáncer de Mama de la Comunidad de Madrid.

Los objetivos secundarios pretenden cuantificar los cambios del tratamiento médico adyuvante como resultado de la información aportada por los test genómicos;

comparar el porcentaje de cambios en la recomendación de tratamiento en función del test genómico utilizado (Oncotype Dx® o MammaPrint®); explorar la asociación existente entre los factores clínico-patológicos y la probabilidad de cambio de tratamiento tras la realización del test; valorar el grado de confianza del clínico en su recomendación terapéutica antes y después de realizar el test; analizar la percepción que tienen las pacientes de las plataformas genómicas y clasificar los tumores en los subtipos luminal A y B en función de los criterios de St. Gallen y de Prat et al. analizando su distribución en función del riesgo de recaída especificado por los test genómicos.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1 Características de las pacientes y del tumor

Todas las mujeres con diagnóstico de CM que cumplieran con los siguientes requisitos fueron incluidas de forma consecutiva en el estudio: CM operado y ganglios linfáticos negativos o con micrometástasis, receptores de estrógenos positivos, HER2 negativo por IHQ o FISH, tamaño del tumor de ≥ 1 cm (T1, 2, 3, excluyendo aquellos con afectación dérmica) o <1 cm con al menos una característica histológica desfavorable (grado histológico intermedio o alto, invasión linfovascular o $ki67 > 13\%$), buen estado general (ECOG 0, 1), expectativa de vida mayor a 5 años y ninguna contraindicación para recibir un tratamiento con QT y/o HT.

3.2 Los oncólogos médicos

En el estudio participaron oncólogos médicos especializados en el manejo del CM con ejercicio profesional en uno de los 24 hospitales públicos de la Comunidad Autónoma de Madrid.

3.3 Procedimientos del estudio

Antes de solicitar un test genómico los oncólogos debían cumplimentar un formulario especificando su recomendación inicial de tratamiento determinada a partir de los parámetros clínico-patológicos clásicos y su grado de confianza en esta decisión. Ambas pruebas, Oncotype Dx® o MammaPrint®, podían ser solicitadas en función de las preferencias de cada facultativo y la disponibilidad de cada centro. Tras conocer el resultado del test genómico el oncólogo debía completar un segundo formulario indicando su recomendación final de tratamiento y su confianza en el resultado del

test. Un subgrupo de pacientes, pertenecientes al Hospital General Universitario Gregorio Marañón, cumplimentó un cuestionario que evaluaba sus conocimientos y su opinión personal sobre el papel de las plataformas genómicas en el tratamiento del CM.

3.4 Análisis estadísticos

El tamaño de la muestra se calculó en base a la experiencia publicada en estudios anteriores en los que la realización de un test genómico se asoció con un cambio en la recomendación de tratamiento de entre el 21 y el 44 %. Asumiendo un cambio en la decisión terapéutica de al menos el 25 % se calculó un tamaño muestral de al menos 100 pacientes para poder realizar una estimación de la proporción de cambios con un intervalo de confianza del 95%. Todas las variables del estudio se resumieron utilizando estadística descriptiva. La asociación entre variables categóricas y cuantitativas se realizó mediante la prueba de Chi-cuadrado y la prueba de t de Student para muestras independientes. El análisis de cambio en la decisión de tratamiento tras el resultado del test se realizó con la prueba de McNemar's. Se utilizó regresión logística univariante para estudiar la asociación entre los indicadores clínico-patológicos y la probabilidad de cambio en la recomendación de tratamiento. Todos los análisis estadísticos se realizaron con SPSS para Windows con un nivel de significado α de $\leq 0,05$.

3.5 Análisis farmacoeconómico

Se realizó un modelo económico mediante un árbol de decisiones a corto plazo (hasta el fin del tratamiento con QT) y un modelo de Markov a largo plazo (seguimiento de 10 años) cuyas probabilidades se obtuvieron de las pacientes incluidas en PREGECAM y de una revisión bibliográfica respectivamente. Las utilidades empleadas en el modelo se tomaron de la literatura médica. El uso de recursos sanitarios en caso de QT se obtuvo de una muestra de 132 pacientes de PREGECAM. Los costes indirectos y directos no sanitarios se obtuvieron de una muestra de 68 pacientes del Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Los costes unitarios de los recursos se tomaron de los precios públicos del Servicio Madrileño de la Salud de la Comunidad de Madrid y de la bibliografía. Se realizaron análisis de sensibilidad determinísticos y probabilísticos.

4. RESULTADOS

Entre febrero de 2012 y noviembre de 2014 se incluyeron un total de 953 pacientes de las cuales 907 resultaron evaluable y forman parte de este estudio.

4.1 Datos demográficos

La edad media al diagnóstico fue de 53,8 años. El tamaño tumoral medio fue de 1,7 cm. De acuerdo con los criterios del American Joint Cancer Committee (AJCC) el 21,3 % de los pacientes tenían tumor de grado 1, el 63,6 % grado 2 y el 14,8 % grado 3. La presencia de micrometástasis ganglionares se identificó en el 19 % de los pacientes y más del 20 % tenían un índice de proliferación Ki67 ≥ 20 %. Oncotype Dx® se realizó en 440 (48,6 %) pacientes. El 58,1 % de las pacientes presentaron un RS de bajo riesgo (RS <18), 34,2 % un RS de riesgo intermedio (RS 18 a 30) y 7,7 % un RS de alto riesgo (RS ≥ 31). MammaPrint® se realizó en 467 pacientes (51,4 %). El riesgo de recaída fue bajo en el 62,5 % de los casos y alto en el 32,5 % restante.

4.2 Cambios en la recomendación del tratamiento antes y después del test genómico.

La recomendación inicial de tratamiento se modificó en el 42,5 % de las pacientes tras la realización del test genómico. El cambio fue predominantemente de QHT a HT sólo. Antes de la prueba se indicó un tratamiento con QHT adyuvante a 506 de las 907 (56 %) mujeres y HT a las 401 (44 %) mujeres restantes. Sin embargo, después del test la indicación de QHT se redujo a 334 (36,8 %) pacientes.

La recomendación de tratamiento se modificó en 196 de las 440 (44,5 %) mujeres a las que se les realizó Oncotype Dx®. En 152 (34,5 %) pacientes la recomendación inicial de tratamiento cambió de QHT a HT y en 44 (10 %) enfermas de HT a QHT. Las recomendaciones de tratamiento realizadas tras obtener el resultado del test resultaron coherentes con su resultado: se recomendó QHT a las 34 (100 %) pacientes con RS de alto riesgo, a 123 pacientes (73,2 %) con RS de riesgo intermedio y a 7 (3 %) pacientes con RS de bajo riesgo. La HT se recomendó a 231 (97 %) pacientes con RS de bajo riesgo, a 45 (26,8 %) pacientes con RS de riesgo intermedio y a ninguna de las enfermas del grupo de alto riesgo.

Del mismo modo la decisión de tratamiento se modificó en 190 de las 467 (40,7 %) mujeres a las que se les realizó MammaPrint®. En 125 (26,8 %) pacientes la recomendación inicial de tratamiento se cambió de QHT a HT y en 65 (13,9 %)

enfermas de HT a QHT. Una vez más las recomendaciones de tratamiento realizadas tras obtener el resultado del test se mantuvieron coherentes con su resultado: Se recomendó QHT a las 170 (100 %) pacientes de alto riesgo y a sólo 4 pacientes (1,3%) del grupo de bajo riesgo. La HT se recomendó a 293 (98,7 %) pacientes del grupo de bajo riesgo de recaída y a ninguna de las pacientes del grupo de alto riesgo.

El riesgo de recaída proporcionado por ambas firmas genómicas se asoció significativamente con la probabilidad de cambio en la recomendación de tratamiento ($P < 0,001$). Oncotype Dx® multiplicó por 1,2 la probabilidad de cambio de QHT a HT en relación con MammaPrint® ($P < 0,001$).

4.3 Tratamiento finalmente administrado

En 9 (0,1 %) casos, el tratamiento finalmente administrado fue diferente del recomendado por el oncólogo tras disponer del resultado del test genómico. A 578 pacientes se les evitó el tratamiento con QT. Esto supuso una reducción absoluta en el uso de QT adyuvante del 19,5 %. El 50,6 % de las pacientes a las que se les recomendó QT recibieron un esquema con antraciclinas mientras que el 49,4 % restante recibió un tratamiento con taxanos únicamente y sin antraciclinas.

4.4 Asociación entre las variables clínico-patológicas y la probabilidad de cambio en la recomendación de tratamiento tras la realización del test genómico.

Con el fin de identificar posibles predictores del cambio en la recomendación de tratamiento de QHT a HT y de HT a QHT se realizó un análisis univariante entre los parámetros clínico-patológicos y la probabilidad de cambio de tratamiento antes y después de la realización de los test genómicos Oncotype Dx® y MammaPrint®. En las pacientes con una recomendación inicial de QHT, el test modificó la decisión de tratamiento a HT sólo en el 55 % de los casos. El grado tumoral bajo, el aumento en la expresión del receptor de progesterona y el índice de proliferación Ki67 bajo se asociaron de forma significativa con la probabilidad de cambio de QHT a HT tras el test. En las pacientes con una recomendación inicial de HT, el test modificó la decisión final de tratamiento a QHT en el 27 % de los casos. Una vez más el grado tumoral alto, la disminución de la expresión del receptor de progesterona y el índice de proliferación Ki67 alto se asociaron de forma significativa con la probabilidad de cambio de HT a QHT tras el test.

4.5 Grado de confianza del oncólogo en la recomendación del tratamiento.

La confianza del oncólogo médico en su recomendación de tratamiento se incrementó en un 15 % de los casos y disminuyó en un 4 % tras la realización del test genómico. En el 81 % restante no se modificó.

4.6 Percepción de las pacientes sobre el papel de los test genómicos en el tratamiento del cáncer de mama.

Un total de 59 pacientes participaron en este estudio. La mayoría de las pacientes habían recibido una educación superior (46 %) y estaban trabajando (63 %) en el momento de la entrevista. Sólo el 15 % de las pacientes tenía un conocimiento previo de la existencia de los test genómicos antes de que les fuesen ofrecidos por el oncólogo. En casi todos los casos (98 %) la realización del test hizo que las pacientes se sintiesen más seguras con la decisión del tratamiento al proporcionarlas una información más personalizada con mayor fiabilidad que otras pruebas clínicas y opiniones médicas.

4.7 Diferencias en la distribución del riesgo de recaída determinado por los test genómicos entre los subtipos tumorales luminal A y luminal B del cáncer de mama.

Existe una amplia distribución del riesgo de recaída determinado por los test genómicos entre las pacientes con tumores luminales A y B definidos a partir del índice de proliferación Ki67. No se observaron diferencias tras redefinir el subgrupo de tumores luminal A en función de la expresión del receptor de progesterona. Este hallazgo confirma la importante función de los perfiles de expresión génica en la toma de decisiones del tratamiento. Casi la mitad de los tumores de tipo luminal B presentaron un bajo riesgo de recaída indicando un mínimo beneficio de la indicación del tratamiento con QT adyuvante.

4.8 Análisis de coste-efectividad

Desde la perspectiva hospitalaria, el coste por paciente con y sin test genómico fue de 16.933 € y 30.800 € respectivamente con un ahorro de 13.867 € por cada paciente a la que se le hizo un test genómico. La incorporación de las pruebas genómicas a la práctica clínica habitual aumentaría los años de vida ajustados por calidad (AVAC) de 8,43783 a 8,44570 con una ganancia neta por paciente de 0,00787 AVAC. En

consecuencia, la opción de realizar un test genómico sería “dominante” sobre la opción de no realizarlo ya que las pacientes ganarían AVACs reduciéndose los costes para el hospital. La probabilidad de que los test genómicos generen ahorros es del 100 %. La probabilidad de coste-efectividad es del 78,5 %. Desde la perspectiva de la sociedad la probabilidad de coste-efectividad sería del 78,0 %.

5. CONCLUSIONES

- El estudio de evaluación económica demuestra que la incorporación de los test genómicos Oncotype Dx® y MammaPrint® al algoritmo terapéutico del cáncer de mama resulta coste-efectivo generando ahorros por cada paciente tanto desde la perspectiva del Servicio Madrileño de Salud como de la sociedad en su conjunto.
- En las pacientes con cáncer de mama de la Comunidad de Madrid los test genómicos Oncotype Dx® y MammaPrint® modifican la decisión del tratamiento adyuvante en el 42,6 % de los casos. La mayor parte de los cambios tienden hacia un tratamiento menos agresivo (30,5 %) pasando de una recomendación inicial de quimioterapia y hormonoterapia a un tratamiento sólo hormonal.
- La realización de los test genómicos supone una reducción en la recomendación de quimioterapia en el 19,5 % de los casos y ayuda a identificar a un 12 % de enfermas, consideradas en principio de bajo riesgo, que sí se benefician del tratamiento con quimioterapia.
- La probabilidad de cambio en la recomendación de tratamiento de quimio-hormonoterapia pre-test a hormonoterapia post-test es mayor con el test genómico Oncotype Dx®.
- El grado tumoral, el índice de proliferación celular Ki67 y la expresión del receptor de progesterona se asocian con la probabilidad de cambio en la recomendación de tratamiento tras la realización del test genómico.
- La incorporación de los test genómicos a la práctica clínica habitual aumenta el cumplimiento terapéutico de las pacientes y su confianza en la curación.
- La discordancia existente entre la definición de los subtipos intrínsecos de cáncer de mama a partir de los datos histopatológicos y de los análisis de expresión génica pone de manifiesto la importancia de los test genómicos en las decisiones del tratamiento adyuvante del cáncer de mama.
- Junto con la valoración de los parámetros clínico-patológicos clásicos, los test genómicos ayudan a alinear el riesgo de recaída de cada paciente con el

tratamiento más adecuado, disminuyendo la incertidumbre en la toma de decisiones del tratamiento del cáncer de mama en estadio precoz.

Summary

TESIS DOCTORAL

TITLE: COST EFFECTIVENESS OF GENE EXPRESSION ASSAYS IN BREAST CANCER TREATMENT.

Key words: Breast cancer Gene expression assay. Oncotype Dx®. MammaPrint®. Adjuvant. Cost effectiveness.

1. INTRODUCTION

Breast cancer is the most frequent cancer in women with nearly 16,000 new cases per year in Spain. Nearly half of these women present with hormone-receptor positive, lymph node negative disease, a subgroup that has increased in size due largely to routine breast cancer screening and increased awareness.

Adjuvant treatment for these patients may include combined chemotherapy plus hormonal therapy (CHT) or hormonal therapy alone (HT). Treatment recommendations are based on the patient's risk of recurrence and the benefits and potential side effects of therapy. Traditionally, oncologists have used certain risk factors to help gauge the risk of recurrence of early-breast cancer including tumor size, grade, hormone receptor status, human epidermal growth factor (HER2) over-expression, and the presence or absence of lymph node involvement. Clinical practice guidelines recommend adjuvant chemotherapy in addition to hormonal therapy for most women with hormone-receptor positive, lymph node negative early breast cancer; however, the majority of these women would remain disease free even in the absence of adjuvant chemotherapy. In addition, systemic chemotherapy is associated with both immediate and delayed toxicity, as well as considerate cost. Therefore, more sensitive, objective, individualised predictive factors are needed in order to refine treatment selection. Gene expression assays of the primary tumor, such as the 21-gene recurrence score assay (Oncotype Dx®) and the 70-gene prognosis-signature (MammaPrint®), show promise in this regard.

Oncotype Dx® is based on reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR) and was specifically developed to be used in archival formalin-fixed paraffin-embedded tumor tissue. It quantifies the risk of distant recurrence in tamoxifen treated patients with hormone-receptor positive, lymph-node negative breast cancer and predicts magnitude of chemotherapy benefit. The test yields a recurrence score (RS) that acts as a continuous variable but is grouped into low, intermediate and high risk categories. MammaPrint® is a microarray-based technology initially developed to

predict the risk of recurrence in node negative breast cancer patients younger than 55 years. With binary low Risk or high Risk classifications, MammaPrint® eliminates the ambiguity of an intermediate risk result. It requires the use of fresh-frozen samples, although the performance of this test using paraffin-embedded samples has been demonstrated.

The use of gene expression assays has been incorporated within clinical guidelines such as NCCN, ASCO, ESMO and the St. Gallen Consensus Guidelines. Meanwhile, several prospective utility studies have demonstrated that the performance of these tests impact on physician's adjuvant decision making, resulting in a change of treatment recommendation in up to 35% of cases. Importantly, these studies reveal that every second patient originally recommended adjuvant chemoendocrine treatment is recommended endocrine treatment alone after knowledge of the test result. Additionally, the use of these assays has been found to be cost-effective or even cost-saving in different National Health Care Systems. Clearly the greatest challenge ahead is to define the appropriate role of these assays in clinical practice and treatment decision making.

2. HYPOTHESIS AND RESEARCH OBJECTIVES

The primary aim of this study was to assess the pharmaco-economic impact of Oncotype Dx® and MammaPrint® guided adjuvant decision making from a Spanish health care provider perspective.

Secondary study objectives were to evaluate whether the availability of these tests influence physician adjuvant treatment selection over and above standard prognostic factors; to assess the rate of therapy actually administered in relation to recommended therapies; to determine the relationship between clinicopathological characteristics and the likelihood of change of adjuvant treatment recommendation after testing, to survey physicians' confidence in their treatment recommendations, to assess patients perceptions of gene expressions assays and to explore the distribution of test results in luminal A and B breast cancer as defined by Ki-67 and progesterone-receptor expression.

3. METHODS

3.1 Patient and tumour characteristics

Enrolment was offered consecutively to all eligible women presenting with operative

early breast cancer, estrogen receptor positive, HER2 negative by IHQ or FISH, tumor size of ≥ 1 cm (T1, 2, 3, excluding those with dermal involvement) or < 1 cm with at least one histological unfavourable characteristic (intermediate or high histological grade, angiolymphatic invasion or $\text{ki67} > 13\%$). Further inclusion criteria were good performance status (ECOG 0, 1), over 5 years of life expectancy and no contraindication for receiving systemic chemoendocrine therapy.

3.2 Medical oncologists

Oncologists from 24 public institutions located in Madrid participated in the study. They all had an approved specialization and were mainly focused on breast cancer.

3.3 Physician and patients' questionnaires

Physicians completed a pre-test questionnaire recording their initial treatment recommendation based solely on standard prognostic factors and their confidence in this treatment decision. Both tests, Oncotype Dx® or MammaPrint®, could be ordered depending on the physician preference and the institutions availability. After knowledge of the test results, physicians completed a post-test questionnaire stating their final treatment recommendations and their confidence in it.

Patients also completed a questionnaire assessing their knowledge and personal opinion regarding the role of gene-expression assays in the treatment of early breast cancer.

3.4 Statistical analyses

Sample size was determined on the basis of published experience for changes in adjuvant treatment recommendations associated with the use of gene expression assays with reported changes of 21 – 44 %. It was assumed that the change rate of treatment recommendations would be at a minimum 25 %. Therefore at least a sample size of 100 patients was needed to estimate a 95 % confidence interval.

All study variables were summarized using descriptive statistics. Chi-squared test and unpaired sample t-tests were respectively used to evaluate the association between categorical and quantitative variables. Data on pre to post test treatment recommendation were compared using the McNemar's test. Univariate logistic regression was used to explore the association between clinicopathological indicators and the likelihood of change in treatment recommendation. All statistical analyses

were performed using SPSS for Windows with significance determined at a two-side α level of ≤ 0.05 .

3.5 Pharmacoeconomic analysis

A decision analytic model was developed. After surgery, patients were triaged to chemotherapy plus endocrine therapy or to endocrine therapy alone depending on risk profile indicated by Oncotype Dx® or MammaPrint®. After risk evaluation and adjuvant treatment, patients were evaluated through a Markov process. The Markov model contained 3 mutually exclusive health states designed to simulate the transition of patients with early breast cancer after adjuvant treatment: (i) no recurrence (ii) recurrence (iii) death from cancer. Cost analysis was performed taking into account both the hospital and the society perspective. Deterministic and probabilistic sensitivity analyses were performed.

4. RESULTS

Between February 2012 and November 2014 a total of 953 patients were enrolled. Nine-hundred and seven patients were fully assessable and are included in this study.

4.1 Patient and tumour demographics

The mean age at diagnosis was 53.8 years old. The median tumour size was 1.7 cm. Using criteria from the American Joint Commission on Cancer (AJCC), 21.3 % of patients had tumour grade 1, 63.6 % had tumour grade 2 and 14.8 % had tumour grade 3. Micrometastatic lymph node disease was detected in 19 % of the patients and over 20 % had $\text{ki67} \geq 20$ %. Oncotype Dx® was performed in 440 (48.6 %) patients. RS distribution showed 58.1 % of patients were low risk ($\text{RS} < 18$), 34.2 % were intermediate risk ($\text{RS} 18$ to 30) and 7.7 % were high risk ($\text{RS} \geq 31$). MammaPrint® was carried out in 467 patients (51.4 %). Recurrence risk was low in 62.5 % of patients and high in the remaining 32.5 %.

4.2 Treatment recommendations before and after gene-expression profiling.

Initial treatment recommendation was revised in 42.5 % of all assessable patients. The shift was predominantly from adjuvant CHT to HT alone. Before the test adjuvant CHT would have been recommended to 506 out of the 907 (56 %) women and HT alone to

the remaining 401 (44 %) women. However, after the test only 334 (36.8 %) patients were recommended CHT.

Treatment recommendations were changed in 196 of the 440 (44.5 %) women tested with Oncotype Dx®. For 152 (34.5 %) patients the initial recommendation was revised from CHT to HT and for 44 (10 %) individuals from HT to CHT. The post-RS assay treatment recommendation was consistent with the RS. Chemotherapy was recommended to all 34 (100 %) patients with high risk RS, whereas chemotherapy was recommended to 123 patients (73.2 %) in the intermediate risk group and to 7 (3 %) patients in the low risk group. HT alone was recommended to 231 (97 %) patients in the low risk recurrence group, 45 (26.8 %) patients with RS in the intermediate group, and to no patients with high RS.

Likewise, treatment recommendations were changed in 190 of the 467 (40.7 %) women tested with MammaPrint®. For 125 (26.8 %) patients the initial recommendation was revised from CHT to HT and for 65 (13.9 %) individuals from HT to CHT. The post-assay recommendation remained consistent with the risk score. Chemotherapy was recommended to all 170 (100 %) patients with high risk, whereas chemotherapy was recommended to only 4 patients (1.3 %) in the low risk group. HT alone was recommended to 293 (98.7 %) patients in the low risk recurrence group, and to no patients within the high risk group.

The recurrence risk provided by both gene-expression signatures was significantly associated with the likelihood of change in treatment recommendations ($P < 0.001$). Moreover, women tested with Oncotype Dx® had a 1.2 times more chance of having their treatment shifted from CHT to HT compared to those tested with MammaPrint® ($P < 0.001$).

4.3 Actual treatment administered

In 9 (0.1 %) cases treatment actually administered differed from the post-test recommendation. In absolute numbers 578 patients were spared chemotherapy when treatment actually administered was compared with the initial treatment recommendation. This constituted an overall 19.5 % net reduction in adjuvant chemotherapy usage when the actual number of chemotherapies given was compared with the initial treatment recommendation regardless of the nature of the pre-test recommendation. Overall, 50.6 % of the patients who were recommended adjuvant

chemotherapy after the test received an anthracycline-based regimen whereas the remaining 49.4 % received a taxane-based chemotherapy without anthracyclines.

4.4 Association between clinicopathological variables and the likelihood of change in treatment recommendation after gene-expression profiling.

We carried out univariate analysis for clinicopathological baseline characteristics and the likelihood of a change in treatment recommendation before and after Oncotype Dx® and MammaPrint® testing in an attempt to identify predictors for a treatment shift from CHT to HT and from HT to CHT. In woman with a CHT recommendation before testing, treatment shifted to HT alone in 55 % of cases. Lower tumor grade, higher progesterone receptor expression and low proliferative index (Ki67) were significantly associated with a greater chance of changing from CHT to HT. In women with HT recommendation before testing, treatment shifted to CHT in 27 % of cases. Once more, higher tumor grade, lower progesterone receptor expression and high proliferative index Ki67 were significantly associated with a greater probability of changing from HT to CHT.

4.5 Medical oncologists' confidence in treatment recommendation

The confidence of the medical oncologists in their treatment recommendation increased in 15 % and decreased in 4 % of cases, while it had no discernible impact on their confidence in 81 %.

4.6 Patients' perception of gene-expression profiling in breast cancer treatment decisions

A total of 59 patients participated in this study. Most of the patients were highly educated (46 %) and were employed (63 %) at the moment of the interview. Only 15 % of the patients new about the existence of gene-expression tests before they were offered to them by an oncologist. In almost all cases (98 %) the test allowed patients to feel confident in their decisions, and in many cases, rescued them from unnecessary chemotherapy. Patients also valued the tests because they believed it provided them with more personalized, authoritative information than other clinical tests and medical opinions.

4.7 Differences in gene-expression tests recurrence risk score results between luminal A and luminal B breast cancer subtypes.

There is a wide distribution of recurrence risk score results in patients with luminal A and luminal B tumors defined by ki67. No difference is noted after redefining luminal A tumors by including the progesterone receptor expression. This finding confirms the important role of gene-expression profiling in treatment decision making. Almost half of luminal B tumors have a low risk of recurrence indicating minimal if any likelihood of benefit with chemotherapy.

4.8 Cost-effectiveness analysis

Our study findings suggest that the use of gene-expression assays is highly cost-effective and may save up to 13.867 € per patient tested. Reallocation of adjuvant chemotherapy based on test results was associated with an improvement of 0.00787 quality-adjusted life years (QALYs). Overall, Oncotype Dx® and MammaPrint® were found to dominate over standard care. The probability of saving costs with the use of gene molecular profiling tools is 100 % whereas the probability of cost-effectiveness is 78.5 %. From a social perspective the probability of cost-effectiveness is 100 %.

5. CONCLUSIONS

- The economic evaluation found that using the gene expression assays Oncotype Dx® and MammaPrint® to guide adjuvant therapy in early stage breast cancer is cost-effective and cost saving both from a National Health Security and a social perspective.
- In patients diagnosed with early breast cancer in Madrid, Oncotype Dx® and MammaPrint® changed physician treatment recommendation in 42.6 % of cases. The predominant change was from an initial recommendation of chemo and hormonal therapy to hormonal treatment alone in 30.5 % of cases.
- Gene-expression assays reduce adjuvant chemotherapy usage in 19.5 % of cases and help to identify 12 % of patients who are initially considered of low risk of recurrence but who will benefit from adjuvant chemotherapy.
- Tumor grade, proliferative index Ki67 and progesterone receptor status are associated with the likelihood of change in treatment recommendation after genomic testing.

- The availability of gene-expression assays in daily clinical practice increases patient's treatment compliance and their confidence in treatment success.
- The wide range of recurrence risk in both luminal A and luminal B breast cancer subtypes confirms the import role of gene-expression assays in treatment decision making.
- Together with clinicopathological factors, gene expression assays help to better align the recurrence risk of each patient with the most appropriate adjuvant treatment reducing the uncertainty regarding early breast cancer treatment decision making.

Introducción

TESIS DOCTORAL

El cáncer de mama (CM) es el tumor más frecuente en las mujeres de todo el mundo y constituye la segunda causa de muerte por cáncer después de los tumores de pulmón. Representa el 25 % (1,67 millones) de todas las neoplasias y el 14,3 % (324.000) del total de muertes por esta causa al año⁽¹⁾. También es la localización más frecuente en mujeres españolas: Supone un 29 % de los casos de cáncer femenino y su incidencia está aumentando entre un 2-3 % anual⁽²⁾. Aunque la mortalidad por CM en España ha descendido en los últimos años gracias a los programas de cribado y a la mejora de los tratamientos, continúa siendo la primera causa de muerte por cáncer en mujeres en nuestro país^(1,2).

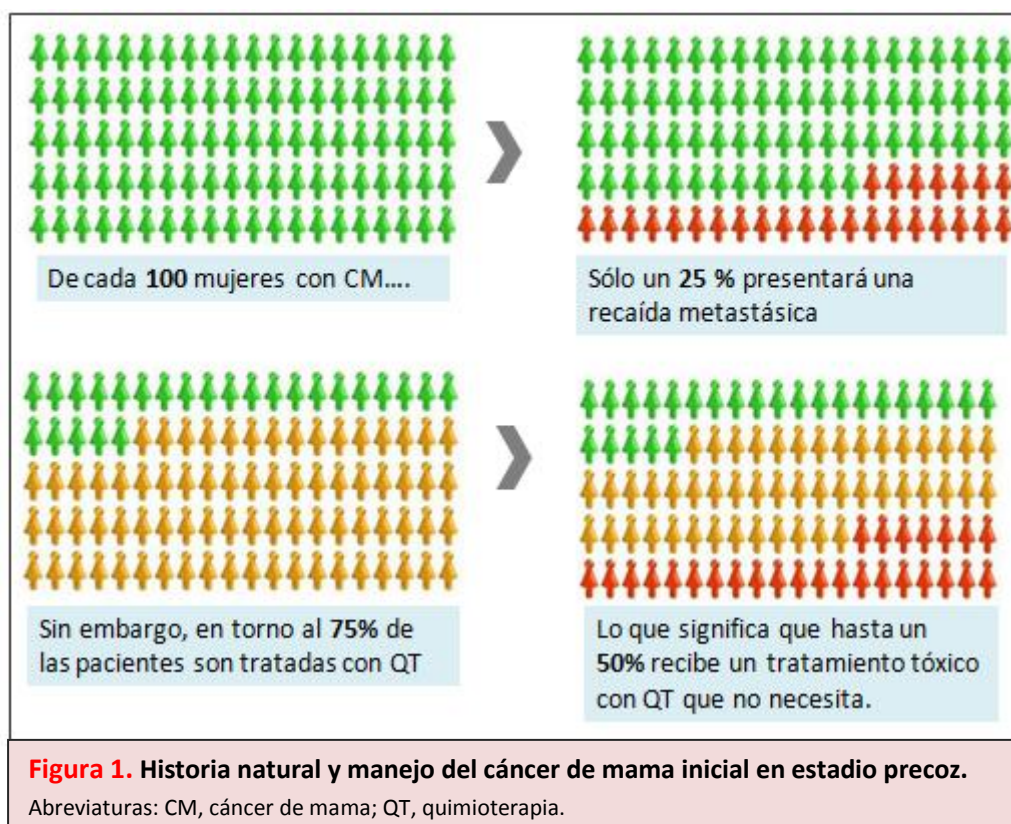
Aproximadamente un 50 % de las mujeres con CM presenta tumores con receptores hormonales (RH) positivos y sin invasión ganglionar loco-regional al diagnóstico⁽³⁾. La información disponible acerca de la distribución del CM por estadios en España es escasa. El proyecto El Álamo III es el tercer estudio epidemiológico realizado por el Grupo GEICAM de Investigación en Cáncer de Mama. Recoge los datos de 10.675 pacientes diagnosticadas con CM en 35 hospitales del Grupo GEICAM entre los años 1998 y 2001^(4,5). De acuerdo con los datos de este registro un 79 % (N = 7.627) de las enfermas presentaban tumores con RH positivos y hasta en un 55,8 % (N = 4.930) de los casos en los que se realizó cirugía como primer tratamiento no se detectó ningún ganglio afecto⁽⁵⁾. En este subgrupo de pacientes con CM de bajo riesgo en estadio precoz, las opciones de tratamiento adyuvante tras la cirugía se basan en la administración de terapia hormonal (HT) o de un tratamiento combinado de quimio y hormonoterapia (QHT). Aunque en estas pacientes la administración de QT aporta un beneficio absoluto en la reducción del riesgo de recaída del 5 %, hasta un 50 % de las enfermas recibe tratamiento con QT adyuvante⁽⁶⁾. En este sentido es preciso mejorar la selección de las pacientes que verdaderamente se benefician de la indicación de QT.

La indicación de QT adyuvante en las mujeres con CM precoz depende fundamentalmente del riesgo de recaída. Tradicionalmente, la estimación de este riesgo se realiza a partir de indicadores pronósticos clínico-patológicos entre los que se incluyen la edad de la paciente, el tamaño del tumor, el tipo y el grado histológico, el porcentaje de positividad de los RH, la sobreexpresión de marcadores de proliferación y del receptor del factor de crecimiento epidérmico tipo 2 (HER2), el número de ganglios patológicos y la presencia de invasión linfovascular⁽⁷⁾.

No obstante, el valor pronóstico de estos indicadores clínico-patológicos es limitado especialmente teniendo en cuenta la falta de uniformidad que existe en el análisis de estos parámetros y la pobre correlación existente entre patólogos en la determinación del grado tumoral, de los marcadores de proliferación tumoral y del status de los RH ⁽⁸⁻¹⁰⁾. Además, aunque estos marcadores están incluidos en las principales guías clínicas actualmente disponibles para el manejo del CM ⁽¹¹⁻¹⁴⁾, existen diferencias entre las mismas, dejando abierta la interpretación a la hora de cuantificar el riesgo y recomendar la administración de QT adyuvante en un número importante de casos. En este sentido y para tratar de facilitar al clínico la toma de decisiones terapéuticas se ha tratado de cuantificar el riesgo individual de recaída de cada paciente integrando los parámetros clínico-patológicos anteriormente descritos en algoritmos que proporcionan una estimación numérica y objetiva del riesgo ⁽¹⁵⁾. La aplicación informática Adjuvant! Online (AOL) ha sido validada con este propósito y está disponible en internet ⁽¹⁶⁾.

Establecer la indicación del tratamiento adyuvante en base al pronóstico estimado únicamente a partir de los criterios clínico-patológicos clásicos ha demostrado ser insuficiente y a menudo conduce a un sobre tratamiento de las pacientes: ningún clínico dudaría a la hora de recomendar un tratamiento con QT adyuvante a una paciente con un riesgo de recaída del 30 % o un tratamiento hormonal exclusivo si este riesgo se reduce al 2-3 %. El problema radica en que la mayoría de las pacientes presenta un riesgo de recaída intermedio lo cual dificulta en gran medida la toma de decisiones médicas. Ante esta incertidumbre la mayoría de los clínicos actúa con prudencia y opta por recomendar un tratamiento combinado con QHT aún sabiendo que en muchos casos el beneficio derivado del mismo pueda ser escaso ⁽¹⁷⁾ (Figura 1). A esto hay que añadir el hecho de que la clasificación histológica actual de los carcinomas de mama no refleja la heterogeneidad biológica de los tumores en su ni permite identificar a las pacientes que presentarán mejores respuestas y beneficios con las diferentes modalidades terapéuticas. De esta forma tumores con características clínico-patológicas similares pueden corresponderse con subtipos moleculares diferentes con un comportamiento clínico y pronóstico variable ⁽¹⁸⁾. En este sentido la estimación del riesgo individual de recaída a partir de los indicadores clínico-patológicos clásicos puede conducir además al infra-tratamiento de un

pequeño porcentaje de pacientes a las que se les indica HT exclusiva aún cuando podrían beneficiarse del tratamiento con QT.



Tanto el sobre-tratamiento como el infra-tratamiento tienen importantes consecuencias clínicas y económicas tanto para las pacientes como para el sistema sanitario. La QT produce efectos secundarios indeseables en la gran mayoría de las pacientes que la reciben: las náuseas, la alopecia, el fallo ovárico o la toxicidad cardíaca son sólo algunos ejemplos. Una de cada 10 mujeres experimenta un evento adverso amenazante para la vida y entre 1 de cada 100 y 1 de cada 500 muere a consecuencia de los efectos secundarios relacionados con la administración de la QT⁽¹⁹⁻²⁰⁾. Este sobre-tratamiento también se asocia con un incremento del gasto sanitario. La indicación de QT supone automáticamente un aumento en el número de consultas y en la petición de pruebas complementarias. Además, la toxicidad del tratamiento motiva un mayor número de visitas a urgencias y de hospitalizaciones. Las implicaciones económicas no se limitan sólo al entorno hospitalario. A menudo las pacientes se ven abocadas a solicitar una baja laboral, a buscar apoyo psicológico o a solicitar ayuda para la realización de las tareas domésticas y la atención de los hijos.

Del mismo modo, el infra-tratamiento se asocia al riesgo de recidiva del tumor con el consiguiente gasto que conlleva su manejo. Teniendo en cuenta que entre un 20 y un 30 % de las pacientes con enfermedad local presentará una recaída sistémica e incurable del CM⁽²¹⁾, no es difícil imaginar las consecuencias económicas que supone cada recidiva tanto desde el punto de vista del sistema sanitario como desde la perspectiva social.

Por lo tanto, existe una clara necesidad de identificar nuevos factores pronósticos y predictivos más sensibles que seleccionen mejor a las pacientes en función del riesgo de recaída y ayuden al clínico a afinar más en la selección del tratamiento adyuvante del CM.

Los análisis de expresión génica han abierto una nueva vía de conocimiento al identificar posibles genes asociados al comportamiento de las células tumorales. Entre las técnicas moleculares de expresión génica se encuentran los microarrays y la RT-PCR (reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa en tiempo real). Estas técnicas han propiciado el desarrollo de los test de predicción genómica que detectan y cuantifican una serie de genes que se expresan de manera diferencial en pacientes con cáncer y en personas sanas⁽²²⁾. Los listados de genes que se han seleccionado en estas pruebas se denominan perfiles de expresión génica o firmas (signatures) e incluyen genes que están involucrados en el ciclo celular, invasión, metástasis y angiogénesis del CM⁽²³⁾.

Los test genómicos han sido diseñados como pruebas con carácter pronóstico y/o predictivo para estimar el riesgo de recaída a distancia del CM y/o predecir con la mayor precisión posible la respuesta a la terapia adyuvante. La incorporación de estas plataformas a la práctica clínica permite obtener un resultado de fácil interpretación que ayuda al profesional clínico en la decisión del tratamiento adyuvante más adecuado para cada paciente, facilitando una atención médica más personalizada⁽²²⁾⁽²⁴⁾.

En estas pruebas, basadas en la expresión génica, es importante establecer y definir la validez analítica y la validez clínica de las mismas, así como su utilidad clínica. Estas propiedades vienen definidas de la siguiente forma⁽²⁵⁾:

- La validez analítica hace referencia a la exactitud o precisión de la medida de interés, así como a su fiabilidad. En este caso se corresponde con la capacidad de identificación y cuantificación del ácido ribonucleico (ARN) específico de las células tumorales.
- La validez clínica hace referencia a la capacidad de una prueba para identificar de forma precisa y fiable a los pacientes y para predecir los resultados clínicos de interés. Sus resultados se presentan en términos de sensibilidad y especificidad clínica.
- La utilidad clínica indica el balance entre los beneficios y riesgos asociados a la realización de una prueba valorando si la utilización de la misma mejora los resultados clínicos y/o ayuda en la toma de decisiones.

Aunque en los últimos años se han desarrollado múltiples plataformas de predicción genómica, en el año 2012 sólo dos de estas pruebas estaban comercializadas y disponibles para su uso en la práctica clínica en España: El 21-gene assay (Oncotype DX®, Genomic Health, USA) y el 70-gene-signature (MammaPrint®, Agendia, Netherlands) (Tabla 1).

Tabla 1. Características de las pruebas genómicas Oncotype Dx y MammaPrint		
	Oncotype Dx (Genomic Health)	MammaPrint (Agendia)
Genes analizados	21	70
Técnica analítica	RT-PCR	Microarrays
Tejido utilizado	Tejido tumoral incluido en parafina y fijado con formalina.	Tejido tumoral fresco o congelado con hielo seco o nitrógeno líquido. Tejido tumoral incluido en parafina y fijado con formalina
Indicación	Mujeres con CM RE-positivos, HER2 negativo y sin afectación ganglionar tratadas con tamoxifeno.	Mujeres menores de 61 años, con CM en estadios I ó II tanto RE positivos como RE negativos sin afectación ganglionar y con tumores < 5cm.
Medida de resultado	Metástasis a 10 años tras 5 años de tratamiento con tamoxifeno.	Metástasis a 10 años sin tratamiento adyuvante.
Resultado prueba	Resultado continuo: Puntuación de recurrencia.	Resultado dicotómico: Buen pronóstico o mal pronóstico.
Aplicación clínica	Pronóstica/Predictiva	Pronóstica
FDA	No presentado	Aprobado

Abreviaturas: FDA, Food and Drug Administration; HER2, receptor del factor de crecimiento epidérmico tipo 2, RE, receptores de estrógenos; RT-PCR, reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa en tiempo real.

Oncotype Dx[®] analiza la expresión de 21 genes mediante la técnica de RT-PCR en el ARN extraído de muestras de tejido parafinado. La selección de los 21 genes se basó en la asociación del nivel de expresión de estos genes y el riesgo de recaída a distancia tras analizar 250 genes en un total de 447 pacientes. De estos 21 genes, 16 están relacionados con el CM y 5 son de referencia⁽²⁶⁾. Los resultados de expresión génica se combinan en una puntuación llamada índice de recurrencia o recurrence score (RS) que cuantifica mediante la asignación de un número del 0 al 100 la probabilidad específica de experimentar una recaída metastásica del CM dentro de los 10 años posteriores al diagnóstico inicial. Aunque el RS se considera una variable continua permite agrupar a las pacientes en tres categorías de riesgo (bajo, intermedio y alto) que se correlacionan con la probabilidad de recidiva tumoral. La validez analítica de Oncotype Dx[®] quedó demostrada tras la realización de repeticiones sucesivas de los resultados de RT-PCR sobre los 21 genes utilizando muestras de ARN de tejido parafinado con diferentes diluciones. Los resultados mostraron que la variabilidad analítica de Oncotype Dx[®] está dentro de 2 unidades de desviación estándar en una escala de 0 a 100 y confirman la alta eficiencia de amplificación y precisión de la técnica⁽²⁷⁾.

MammaPrint[®] analiza la expresión de 70 genes relacionados con el cáncer mediante la tecnología de los microarrays en el ARN extraído de muestras de tejido de CM. Aunque la principal limitación de este tipo de análisis radica en el método de almacenamiento de la muestra que debe ser congelada nada más obtenida para evitar la degradación del ARN, actualmente esta técnica también puede realizarse sobre muestras de tejido tumoral parafinado⁽²⁸⁾. El proceso de desarrollo del test genómico MammaPrint[®] fue llevado a cabo por Van't Veer et al.⁽²⁹⁾ a partir del estudio de 78 mujeres de menos de 55 años, con CM de tamaño inferior a 5 cm y sin afectación ganglionar que habían sido tratadas únicamente con cirugía. Se identificaron dos grupos de pacientes: las que presentaron una recaída en el plazo de 5 años tras la cirugía y las que permanecieron libres de enfermedad y se analizaron en ambos grupos los 25.000 genes del genoma humano identificando 231 genes cuya expresión se correlacionó con el desarrollo de metástasis a los 5 años. Finalmente, de los 231 genes identificados, se seleccionó la muestra de 70 genes que analiza la firma genómica MammaPrint[®]. Esta prueba calcula una puntuación de recaída que se expresa de forma dicotómica en términos de bajo riesgo o alto riesgo de metástasis a 10 años sin tratamiento adyuvante. La evidencia

existente sobre la validez analítica de MammaPrint® es escasa. Un único estudio publicado por Glas et al.⁽³⁰⁾ analizó la reproducibilidad de la prueba calculando la probabilidad de permanecer libre de metástasis de acuerdo al pronóstico estimado por MammaPrint® y comparando sus resultados con los publicados previamente por Van't Veer et al.⁽²⁹⁾ y Van de Vijver et al.⁽³¹⁾. Los resultados presentados apoyan la fiabilidad y la validez de la metodología.

Sin duda la utilización de los test genómicos en el ámbito clínico tiene un gran potencial si bien es necesario evaluar críticamente la evidencia científica de su validez para poder utilizarlos en la toma de decisiones clínicas, ya que existe un desfase natural entre la velocidad a la que se desarrollan las herramientas génicas y el establecimiento de su utilidad clínica. Idealmente la validación de estas plataformas genómicas debería realizarse en el seno de ensayos clínicos fase III⁽³²⁾. Sin embargo, dado que la duración de este tipo de estudios impide la obtención rápida de resultados, el análisis retrospectivo de muestras archivadas y de datos procedentes de ensayos prospectivos puede ser utilizado con este fin⁽³³⁾.

Tres estudios retrospectivos e independientes han demostrado que Oncotype Dx® predice el riesgo de recaída de la enfermedad a distancia y el beneficio de la QT en pacientes con CM en estadio I y II con ganglios negativos, HER2 negativo y RE positivos tratadas con tamoxifeno⁽³⁴⁻³⁶⁾. Actualmente se está ampliando su utilización como prueba pronóstica y predictiva en mujeres postmenopáusicas con ganglios patológicos⁽³⁷⁻³⁹⁾.

La mayor parte de la evidencia disponible sobre la validez clínica del test genómico MammaPrint® procede de estudios retrospectivos de series consecutivas de mujeres con características distintas (mujeres menores de 61 años, con CM en estadios I ó II, RE tanto positivos como negativos, sin afectación ganglionar y con tumores de menos de 5 cm) que han analizado la capacidad pronóstica de la prueba mediante modelos estadísticos^(31,40-42). Estudios adicionales han sido publicados ampliando su validación en mujeres postmenopáusicas⁽⁴³⁻⁴⁵⁾ y en CM con ganglios positivos^(46,47). Aunque el desarrollo inicial de MammaPrint® se centró en su valor pronóstico, su capacidad predictiva ha quedado demostrada al identificar un beneficio secundario del tratamiento con QT en las enfermas del grupo de alto riesgo⁽⁴⁸⁾.

Al margen de estas consideraciones la validación de las plataformas genómicas en el seno de ensayos clínicos prospectivos continúa considerándose el *gold standard*. El estudio RASTER (Microarray Prognostics in Breast Cancer) fue el primer estudio que aportó datos prospectivos sobre el valor pronóstico de MammaPrint® en mujeres con CM y ganglios negativos. Sus resultados indican que un 90 % y un 71 % de las pacientes con bajo y alto riesgo de recaída respectivamente, permanecen libres de metástasis a los 10 años del diagnóstico⁽⁴⁹⁾. Actualmente se están realizando dos ensayos clínicos aleatorizados cuyo principal objetivo es analizar la validez y la utilidad clínica de ambas plataformas genómicas por separado. Ambos estudios han completado ya el reclutamiento y sus resultados están siendo analizados. El estudio MINDACT (Microarray for Node-Negative Disease may Avoid Chemotherapy) compara los resultados de MammaPrint® con los factores clínico-patológicos convencionales en la selección del tratamiento con QT adyuvante⁽⁵⁰⁾. Los resultados preliminares indican que en las pacientes con alto riesgo de recaída calculado a partir de los factores clínico-patológicos clásicos, pero con riesgo bajo en base al resultado de MammaPrint®, la tasa de supervivencia libre de metástasis a distancia a 5 años es superior al 94 % independientemente de si reciben o no QT adyuvante. En el estudio TAILORx (Trial Assigning Individualized Options for Treatment) las pacientes con RS de riesgo intermedio definido por Oncotype Dx® son aleatorizadas a recibir un tratamiento combinado de QHT o HT exclusiva⁽⁵¹⁾. Recientemente se han publicado los resultados del grupo de bajo riesgo confirmándose el pronóstico excelente de esta población con una supervivencia libre de recidiva a distancia tras 5 años de tratamiento hormonal del 99.3% (95% CI 98.7%-99,6%)⁽⁵²⁾.

Aunque el resultado definitivo de estos estudios prospectivos no estará disponible hasta dentro de unos años, ambas plataformas genómicas han sido incluidas en las principales guías de manejo del CM⁽¹¹⁻¹⁴⁾. Además, MammaPrint® obtuvo en 2007 la aprobación por parte de la Food and Drug Administration (FDA).

La incorporación de los test genómicos a la práctica clínica ha tenido un importante impacto sobre la decisión de la terapia adyuvante a administrar.

Oncotype DX® es la plataforma genómica con mayor información en este aspecto. Aunque la mayor parte de los estudios se han llevado a cabo en Estados Unidos (EEUU)⁽⁵³⁻⁷²⁾, actualmente disponemos de datos procedentes de países europeos

(Alemania⁽⁷³⁾, Francia⁽⁷⁴⁾, Inglaterra⁽⁷⁵⁾, España⁽⁷⁶⁾ y Turquía⁽⁷⁷⁾), de países asiáticos (Israel^(19,78) y Japón⁽⁷⁹⁾), de Australia⁽⁸⁰⁾, Canadá^(81,82) y México⁽⁸³⁾, lo cual supone una representación prácticamente mundial de estudios que han evaluado el impacto del RS en la recomendación del tratamiento adyuvante de las mujeres con CM precoz. La evidencia aportada por estos estudios ha demostrado que la realización de Oncotype Dx[®] ha supuesto un cambio en la decisión de tratamiento en el 30 – 33 % de las pacientes. En general, los cambios de la terapia han supuesto una reducción neta en la recomendación de QT en más del 17 % de los casos⁽⁸⁴⁻⁸⁶⁾. En las pacientes con CM y ganglios positivos la utilidad clínica de Oncotype Dx[®] está aún por definir. En los estudios realizados hasta la fecha, el conocimiento del RS modifica la decisión del tratamiento adyuvante en un 39 % de los casos^(73,79,80).

Actualmente disponemos de pocos estudios que valoren la utilidad clínica de MammaPrint[®]. Los trabajos llevados a cabo en EEUU⁽⁸⁷⁾, Holanda⁽⁴¹⁾, Italia⁽⁸⁸⁾, Austria⁽⁸⁹⁾ y el estudio intereuropeo⁽⁹⁰⁾ han demostrado que la realización de esta prueba produce un cambio en la decisión de tratamiento de entre el 11 y el 29 % aunque se desconoce si este cambio se traduce en una reducción en la recomendación del tratamiento con QT.

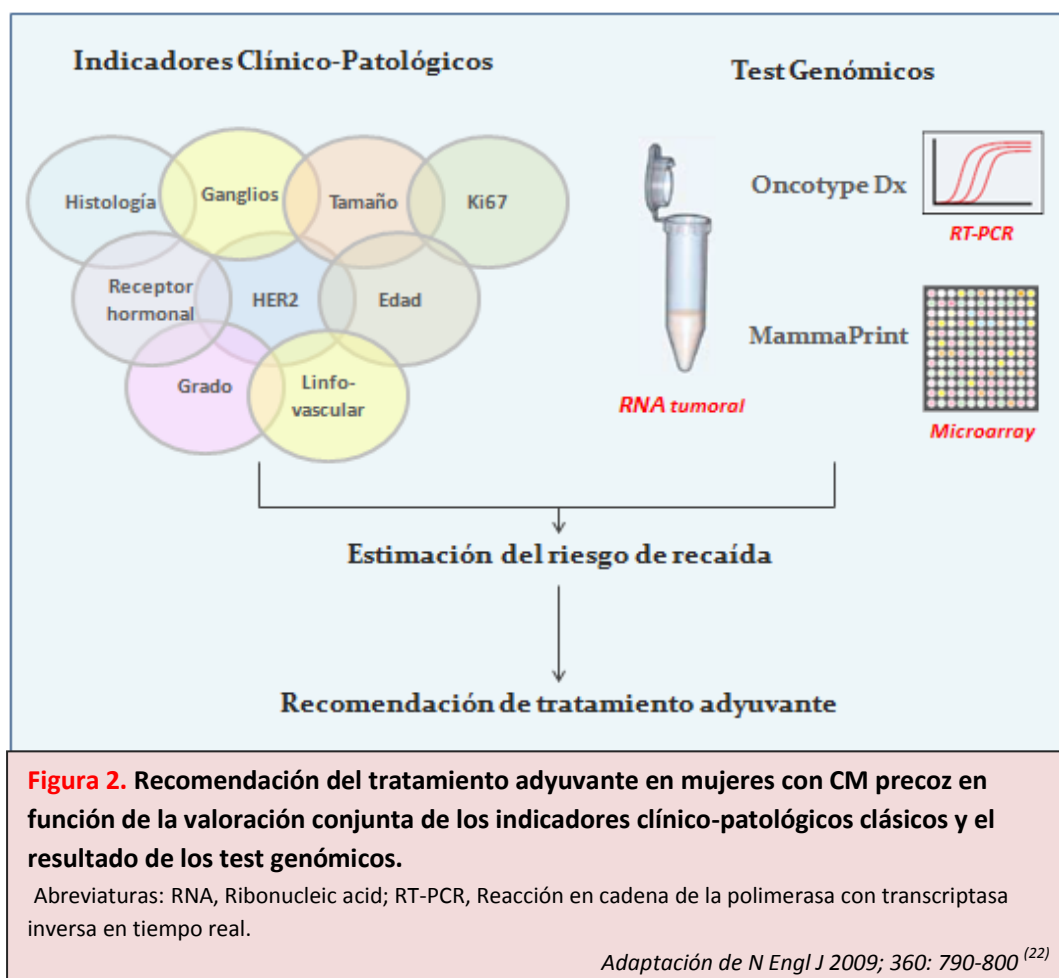
Aunque la utilidad clínica de los test genómicos ha quedado plenamente demostrada, estas pruebas presentan un precio muy elevado que no resulta despreciable especialmente teniendo en cuenta la situación de crisis económica en la que vivimos. En la actualidad, se desconoce con certeza el impacto económico que la adopción de estas pruebas tiene sobre el presupuesto sanitario del Sistema Nacional de Salud. La estimación del riesgo individual de recaída que proporcionan los test genómicos Oncotype Dx[®] y MammaPrint[®] asegura que la mayor parte de las enfermas reciban un tratamiento adyuvante adecuado. En este sentido, la incorporación de los test genómicos a la cartera de servicios del Sistema Nacional de Salud debería aportar una ventaja económica al sistema sanitario al reducir los costes innecesarios que conlleva la QT y sus efectos adversos además de evitar el coste de una futura recaída. No obstante, el coste del propio test genómico podría a su vez descompensar estas reducciones. Por este motivo es necesario realizar un estudio de evaluación económica a través de un modelo que tenga en cuenta todas estas variables.

Fuera de España se han realizado numerosos estudios de evaluación económica con el objetivo de analizar el coste-efectividad y el impacto presupuestario que supone la incorporación tanto de Oncotype Dx® como de MammaPrint® en la toma de decisiones del tratamiento adyuvante del CM en estadio precoz. Globalmente, los resultados de estos estudios son consistentes entre países y señalan que, con las pruebas genómicas, es probable que mejoren los resultados de salud, se reduzca la proporción de pacientes tratadas con QT y resulten eficientes desde la perspectiva del sistema sanitario bajo los umbrales habituales del coste por años de vida ajustados a calidad o AVAC. Incluso en algunos países estos test podrían contribuir a ahorrar los costes relacionados tanto con la recomendación de quimioterapias innecesarias como con las recidivas secundarias a tratamientos insuficientes⁽⁹¹⁾.

En base a la evidencia actualmente disponible la utilización de las pruebas genómicas Oncotype Dx® y MammaPrint® debe ser considerada, junto con la valoración de los factores pronósticos clínico-patológicos clásicos, con el fin de disminuir la incertidumbre en la toma de decisiones del tratamiento adyuvante del CM precoz, ofreciendo a cada paciente un tratamiento más adecuado e individualizado para cada una de ellas (Figura 2).

El proyecto PREGECAM (Predictores Genómicos en Cáncer de Mama de la Comunidad de Madrid) fue desarrollado en la Comunidad Autónoma de Madrid (CAM) en respuesta al creciente interés suscitado por los test de predicción genómica y ante la necesidad de integrar estas pruebas en los algoritmos de manejo del CM.

Con este fin, el 1 de febrero de 2012, la Dirección General de Hospitales de la CAM autorizó la solicitud de dichas pruebas en los hospitales dependientes del Servicio Madrileño de Salud (SERMAS) estableciendo un procedimiento para evaluar la adecuación de la indicación de la realización de los test y la potencial modificación de la actitud terapéutica que podía inducir. Aunque en un primer momento sólo se subvencionó la realización de los test genómicos Oncotype Dx® y MammaPrint®, posteriormente se incluyeron también las plataformas EndoPredict® y Prosigna®.



La implementación de este programa en la CAM permite analizar el interés en la vida real de los test de predicción genómica. Los casos incluidos son incorporados en un registro en el que se monitorizan los resultados de los test y su impacto en la toma de decisiones. Además, a través del proyecto PREGECAM se pretende determinar, con datos reales de nuestro entorno, el impacto económico que supone la incorporación de los test genómicos a la cartera de servicios de los hospitales del servicio de salud de la CAM y realizar un seguimiento de los casos incluidos durante los próximos años con fin de conocer su evolución clínica.

Hipótesis y objetivos

TESIS DOCTORAL

2.1 JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

En España se diagnostican alrededor de 16.000 nuevos cánceres de mama al año, lo que representa casi el 30 % de todos los tumores del sexo femenino en nuestro país. Por lo tanto, toda técnica o terapia destinada a esta enfermedad tiene gran impacto en salud al afectar a un número elevado de pacientes⁽¹⁷⁾.

En la actualidad las pruebas genómicas Oncotype Dx® y MammaPrint® se están utilizando junto a los índices clínico-patológicos en la toma de decisiones del tratamiento adyuvante del CM estadio I y II con ganglios negativos, HER2 negativo y RE positivos. Numerosos estudios han demostrado que el resultado de los test genómicos tiene un impacto no despreciable en el manejo de las pacientes, modificando la decisión del tratamiento inicial en hasta un 30 % de los casos y evitando quimioterapias innecesarias en cerca de la tercera parte de las enfermas. Además, ambas pruebas son altamente eficientes comparadas con los factores clínico-patológicos empleados habitualmente, especialmente si se consideran las quimioterapias evitadas debido a una mejor clasificación de riesgo de las pacientes⁽¹⁷⁾.

Dentro del territorio español, cuatro comunidades autónomas (Cataluña, Madrid, el País Vasco y Valencia) incorporaron entre los años 2012 y 2013 la financiación de las plataformas genómicas con cargo a la Seguridad Social. En el año 2012 Albanell et al.,⁽⁷⁶⁾ publicaron el primer estudio realizado en nuestro país que analizaba el impacto clínico del test genómico Oncotype Dx® en la recomendación del tratamiento adyuvante de 107 mujeres con CM precoz en Cataluña. En consonancia con los resultados de los estudios anteriores, Oncotype Dx® modificó la recomendación de administrar o no QT en, aproximadamente, una tercera parte de las pacientes.

Las implicaciones económicas de las pruebas genómicas para el sistema sanitario son importantes a la hora de considerar su inclusión en la cartera de servicios del sistema nacional de salud (SNS). El trabajo de Crespo et al., 2013⁽⁹²⁾ es la única evaluación económica realizada hasta la fecha en nuestro país, que compara directamente las pruebas genómicas Oncotype Dx® y MammaPrint® con AOL desde la perspectiva del sistema sanitario. Los resultados de este estudio estimaron que MammaPrint® dominaba a Oncotype Dx® y resultaba altamente coste-efectivo frente a AOL.

En un sistema actual de salud cuyo objetivo se centra en proporcionar una atención de calidad y altamente especializada manteniendo un presupuesto cada vez más ajustado parece lógico realizar un estudio en el que se analice tanto la utilidad clínica como la eficiencia económica de las pruebas genómicas Oncotype Dx® y MammaPrint® frente a los índices pronósticos convencionales de carácter clínico-patológico.

2.2 HIPÓTESIS DEL ESTUDIO

La realización de los test genómicos Oncotype Dx® y MammaPrint® en mujeres con cáncer de mama localizado dentro de un programa regional es una intervención coste-efectiva.

2.3 OBJETIVOS DEL ESTUDIO

○ **Objetivo principal**

Valorar la eficiencia económica de las pruebas genómicas Oncotype Dx® y MammaPrint® frente a los índices pronósticos convencionales en una muestra prospectiva de mujeres con cáncer de mama localizado dentro del Proyecto PREGECAM de Predictores Genómicos de Cáncer de Mama de la Comunidad de Madrid.

○ **Objetivos secundarios**

- Cuantificar los cambios de tratamiento médico adyuvante de las enfermas con cáncer de mama localizado incluidas en PREGECAM como resultado de la información aportada por los test genómicos.
- Comparar el porcentaje de cambios en el tratamiento adyuvante asociado a la información aportada por cada uno de los test genómicos (Oncotype Dx® y MammaPrint®).
- Valorar el cambio en el grado de confianza del clínico en la recomendación de tratamiento adyuvante realizada antes y después del test genómico.

- Explorar la asociación existente entre los factores clínico-patológicos clásicos y la probabilidad de cambio en la recomendación de tratamiento adyuvante tras el test.
- Clasificar los tumores en los subtipos moleculares luminal A y luminal B en función de los parámetros inmunohistoquímicos definidos según los criterios de St. Gallen⁽¹³⁾ y de Prat et al⁽⁹³⁾.
- Analizar la distribución del riesgo de recidiva especificado por los test genómicos entre los tumores luminales A y luminales B según los criterios de St. Gallen⁽¹³⁾ y de Prat et al⁽⁹³⁾.
- Evaluar el papel que desempeñan los test genómicos en las decisiones del tratamiento adyuvante del cáncer de mama y el impacto psicológico que genera su resultado desde la perspectiva de las pacientes.

Material y métodos

TESIS DOCTORAL

Este estudio se ha realizado en el marco del proyecto PREGECAM e incluye a las pacientes que participaron en el mismo entre el 1 de febrero de 2012 y el 30 de noviembre de 2014. En este periodo de tiempo los test genómicos comercialmente disponibles en la CAM eran Oncotype Dx® y MammaPrint®. A partir del 30 de noviembre de 2014 se añadieron las plataformas genómicas EndoPredict® y Prosigna® motivo por el cual se han excluido de este estudio a todas las pacientes incluidas en el programa a partir de entonces. Actualmente el proyecto PREGECAM continúa en marcha y se han reclutado hasta la fecha más de 1000 pacientes.

La exposición del material y los métodos se divide en dos partes bien diferenciadas por razones prácticas: inicialmente se presenta el diseño del estudio a partir del cual se pretende dar respuesta a los objetivos secundarios. A continuación, se expone la metodología empleada en la realización del análisis de coste-eficacia que constituye el objetivo principal de este estudio.

3.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio epidemiológico, cuasi-experimental de antes y después, longitudinal prospectivo y multicéntrico.

3.2 ÁMBITO DEL ESTUDIO

3.2.1 Lugar

Hospitales públicos que figuren en el registro de centros, servicios y establecimientos sanitarios de la Consejería de Sanidad de la Comunidad Autónoma de Madrid y que dispongan de un servicio de oncología médica. (Tabla 2).

3.2.2 Tiempo

El periodo de realización del estudio y la recogida de los datos se completó entre el 1 de febrero de 2012 y el 30 de noviembre de 2014.

3.2.3 Sujetos

Todas las mujeres con diagnóstico nuevo de CM que cumplieron con todos los requisitos enumerados a continuación fueron incluidas en el estudio de forma consecutiva.

- Cáncer de mama operado y ganglios linfáticos negativos o con micro-metástasis en el examen histológico.
Y
- Receptores estrogénicos positivos
Y
- HER2 negativo por IHQ y/o FISH.
Y
- Tamaño tumoral ≥ 1 cm (T1 y T2, salvo los que presenten afectación cutánea) o < 1 cm con una o más características histológicas desfavorables (grado histológico o nuclear intermedio o alto, invasión linfovascular o Ki67 > 13 %).
Y
- Expectativa de vida mayor a 5 años, sin comorbilidades graves asociadas que condicionen la supervivencia.
Y
- PS, ECOG 0,1.
Y
- Sin contraindicaciones para recibir quimioterapia sistémica, en el caso que se indique, junto al tratamiento hormonal.

Tabla 2. Listado de Hospitales que figuran en el registro de centros, servicios y establecimientos sanitarios de la Consejería de Sanidad de la Comunidad Autónoma de Madrid (excluidos aquellos que no cuentan con oncólogo de referencia).

CH0011	FUNDACIÓN JIMÉNEZ DÍAZ	CH0086	HOSPITAL DE FUENLABRADA
CH0023	HOSPITAL 12 DE OCTUBRE	CH0095	HOSPITAL INFANTA ELENA
CH0029	HOSPITAL DE LA PRINCESA	CH0096	HOSPITAL DEL HENARES
CH0032	HOSPITAL DE MÓSTOLES	CH0097	HOSPITAL INFANTA SOFÍA
CH0034	HOSPITAL GREGORIO MARAÑÓN	CH0098	HOSPITAL INFANTA CRISTINA
CH0041	HOSPITAL LA PAZ	CH0099	HOSPITAL DEL TAJO
CH0044	HOSPITAL PRÍNCIPE DE ASTURIAS	CH0100	HOSPITAL DEL SURESTE
CH0049	HOSPITAL RAMÓN Y CAJAL	CH0101	HOSPITAL INFANTA LEONOR
CH0052	HOSPITAL SEVERO OCHOA	CH0102	HOSPITAL PUERTA DE HIERRO
CH0053	HOSPITAL CLÍNICO SAN CARLOS	CH0104	HOSPITAL DE TORREJÓN
CH0075	HOSPITAL UNIVERISTARIO DE GETAFE	CH015	HOSPITAL REY JUAN CARLOS DE MÓSTOLES
CH0080	FUNDACIÓN HOSPITAL ALCORCÓN	281028	HOSPITAL CENTRAL DE LA DEFENSA

3.3 TRABAJO DE CAMPO Y RECOGIDA DE DATOS

3.3.1 Procedimiento del estudio:

Cada hospital seleccionó a un oncólogo médico de referencia para el centro encargado de informar al resto de oncólogos acerca del estudio y de actuar como interlocutor del centro con el programa PREGECAM. Todos los oncólogos que participaron en el estudio están especializados en el manejo y tratamiento del CM y cuentan con al menos 5 años de experiencia clínica en este campo.

En cada hospital las mujeres con diagnóstico nuevo de CM fueron valoradas por un oncólogo médico. La solicitud de un test de predicción genómica solo pudo realizarse a aquellas pacientes que cumplieran todos los criterios de selección definidos anteriormente.

En el mismo momento en el que se solicitaba el test genómico el oncólogo debía cumplimentar la documentación específica requerida por el centro para la petición del test y un formulario pre-test en el que se detallaban las características clínicas de la paciente, los datos histopatológicos del tumor, la recomendación inicial de tratamiento con la información disponible y el grado de confianza respecto a la curación (Anexo 1). Las opciones de tratamiento entre las que debía decidir el clínico incluían la QT más/menos HT. En todos los casos se debía especificar el esquema de QT y/o el tipo de HT recomendada.

El oncólogo podía solicitar indistintamente cualquiera de los test genómicos comercialmente disponibles en la Comunidad de Madrid a fecha de 1 de febrero de 2012 (Oncotype Dx® y MammaPrint®) en función de sus preferencias personales o de la disponibilidad del centro. El coste de los test quedó a cargo del presupuesto de cada uno de los hospitales públicos del SERMAS.

Una vez completada la documentación requerida para la petición del test genómico, cada oncólogo debía entregar al oncólogo referente el formulario cumplimentado siguiendo el circuito establecido en cada hospital que garantizara la confidencialidad de los datos.

Tras conocer el resultado del test genómico el oncólogo finalizaba el registro del caso remitiendo cumplimentada al oncólogo de referencia la segunda parte del cuestionario o formulario post-test que recogía los resultados del mismo, la decisión terapéutica finalmente tomada y el grado de confianza de dicha recomendación. (Anexo 2).

Cada oncólogo de referencia debía disponer de una tabla de conversión que relacionara los datos de cada paciente recogidos en los formularios con sus datos de identificación, que incluían el documento nacional de identidad (DNI) y el número de historia clínica (NHC). Ninguno de estos datos fue incluido en los cuestionarios para proteger la identidad de las pacientes.

Cada nuevo caso de CM para el que se solicitó un test genómico fue registrado prospectivamente de forma centralizada. El oncólogo de referencia de cada centro era responsable de enviar una copia de los formularios a la oficina de gestión central de PREGECAM pregecam@salud.madrid.org. El formulario pre-test era enviado al cursar la petición del test y el formulario post-test en el plazo máximo de 15 días laborables tras la misma.

La figura 3 resume el diagrama de flujo del circuito de registro.

3.3.2 Descripción de bases secundarias

- Clasificación molecular del cáncer de mama según parámetros inmunohistoquímicos.

Utilizando los datos del estudio se realizó una primera clasificación molecular de los tumores en función de su índice de proliferación celular, considerando como punto de corte el 14 % propuesto por Cheang et al.,⁽⁹⁴⁾ para discriminar entre los subtipos luminal A (LA) y luminal B (LB). Posteriormente, y de acuerdo con los criterios propuestos por Aleix Prat et al.,⁽⁹³⁾ los tumores LA fueron re-clasificados en función de la expresión de RP en LA si la positividad del RP era superior al 20 % y en LB si era igual o inferior al 20 %.

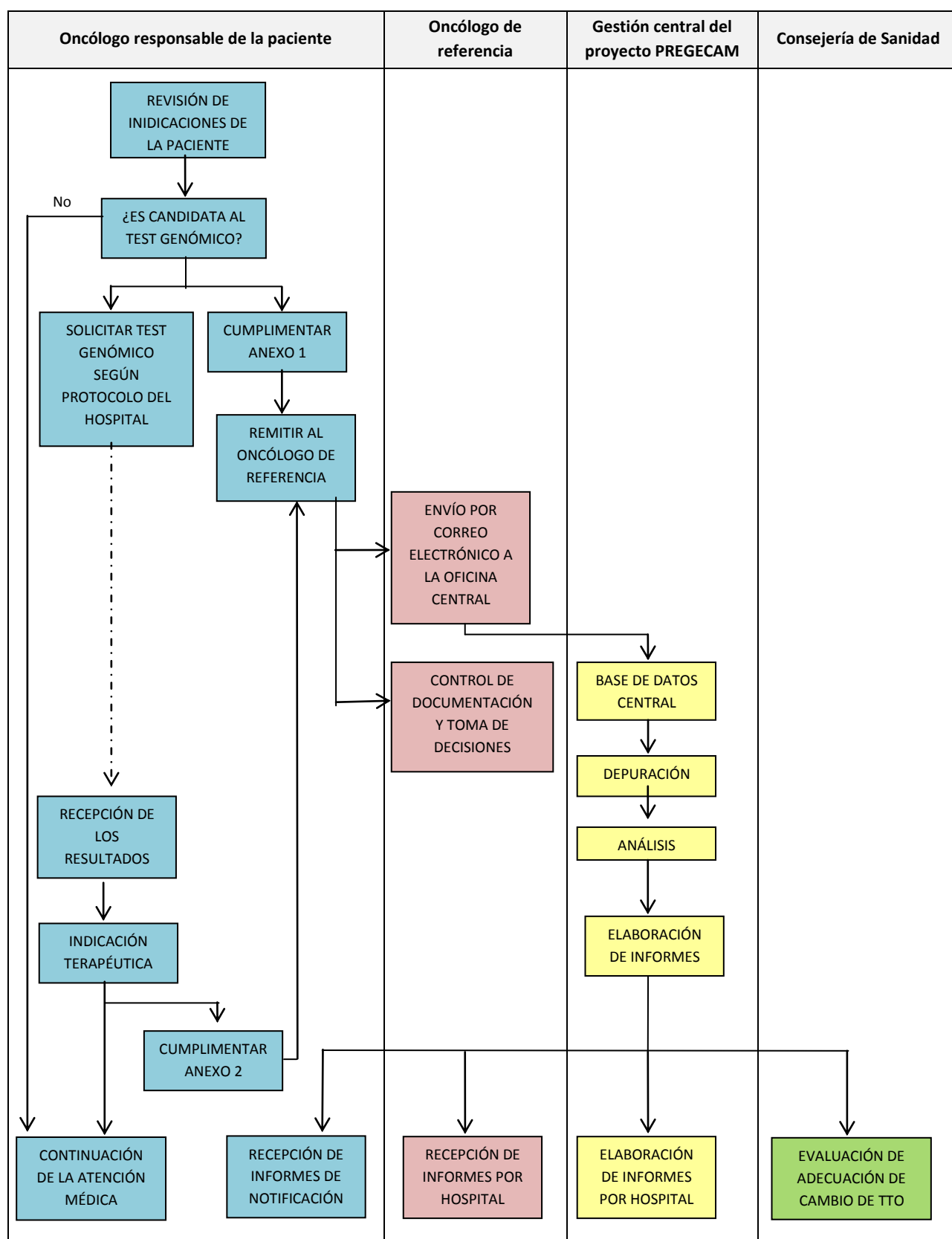


Figura 3. Diagrama de flujo del circuito de registro del proyecto PREGECAM.

Abreviaturas: PREGECAM, Predictores Genómicos en Cáncer de Mama de la Comunidad de Madrid

- **Impacto de los test de predicción genómica desde la perspectiva de las pacientes.**

Este subestudio se realizó en las pacientes del proyecto PREGECAM incluidas por el Hospital General Universitario Gregorio Marañón. La recogida de los datos se llevo a cabo mediante la realización de entrevistas personales a cada paciente a través de un cuestionario que incluía preguntas relativas a la elección de tratamiento, a la utilización de los test genómicos y al estado emocional (Anexo 3).

3.3.3 Variables del estudio:

Con estos criterios se elaboró una base de datos con el programa informático Microsoft Office Excel en la que se analizaron un total de 44 variables.

- **Variables relacionadas con el registro inicial de las pacientes**
 - Número de registro de la paciente: Variable categórica nominal.
Número secuencial de tres dígitos, asignado por el oncólogo de referencia de cada centro, en el que se acumulan los ceros a la izquierda.
 - Centro Hospitalario: Variable categórica nominal.
Código con el que el centro figura en el registro de centros, servicios y establecimientos sanitarios de la Consejería de Sanidad (Tabla 2).
 - Nombre del Patólogo: Variable categórica nominal.
Indicado con nombre y dos apellidos.
 - Nombre del Oncólogo peticionario: Variable categórica nominal.
Indicado con el nombre y dos apellidos.
 - Fecha de cumplimentación del formulario pre-test: Variable categórica nominal.
Incluida con el formato dd/mm/aaaa.
 - Fecha de nacimiento: Variable categórica nominal.
Incluida con el formato dd/mm/aaaa.

- **Variables relacionadas con las características de las pacientes**

- Edad en años cumplidos: Variable cuantitativa continua.
Calculada a partir de la diferencia entre la fecha de cumplimentación del formulario pre-test y la fecha de nacimiento de cada paciente.
- Estado menopáusico: Variable categórica nominal.
Determinado en el momento de la inclusión en el estudio: Premenopáusica, postmenopáusica.
- Performance status (estado general): Variable categórica ordinal.
Indicando la valoración específica de la escala del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) que divide el estado funcional en cinco categorías: 0, 1, 2, 3, 4.
- Contraindicaciones para recibir quimioterapia sistémica: Variable categórica nominal. Si, no.

- **Variables relacionadas con las características del tumor**

- Tipo histológico: Variable categórica nominal.
De acuerdo con la clasificación de la AJCC⁽⁹⁵⁾ (*American Joint Cancer Committee*) (Carcinoma ductal infiltrante, carcinoma lobulillar infiltrante incluyendo todos los subtipos, carcinoma medular incluidos los medulares atípicos, carcinoma papilar incluidos los micropapilares, tumores metaplásicos, otros tumores).
- Grado histológico: Variable categórica ordinal.
De acuerdo con la clasificación de Nottingham propuesta por la AJCC⁽⁹⁵⁾ (alto, intermedio, bajo).
- Realización del ganglio centinela: Variable categórica nominal.
Verdadero, Falso.
- Resultado positivo del ganglio centinela: Variable categórica nominal.
Verdadero, falso.

- Realización de linfadenectomía axilar: Variable categórica nominal. Verdadero, falso.
- Número de ganglios extirpados y número de ganglios positivos: Variables cuantitativas discretas.
- Estadío tumoral: Variable categórica ordinal.
De acuerdo con la clasificación por estadios de la enfermedad de la AJCC⁽⁹⁵⁾ indicando el estadiaje TNM (pT_ pN_ y M).
- Tamaño tumoral medido en milímetros: Variable cuantitativa continua.
- Receptores hormonales: Variable cuantitativa continua.
Determinados por IHQ, indicando el porcentaje de células con receptores positivos de progesterona y estrógenos.
- Detección de micrometástasis axilares: Variable categórica nominal.
Nidos tumorales > de 0.2 cm y < de 2 mm de acuerdo con la definición propuesta por el AJCC⁽⁹⁵⁾: Verdadero, falso o desconocido.
- Presencia de invasión linfovascular: Variable categórica nominal.
Verdadero, falso o desconocido.
- Tasa de proliferación Ki-67 medido en porcentaje: Variable cuantitativa continua.
- Amplificación de HER2: Variable categórica nominal.
Determinado por IHQ (positivo, negativo o equívoco) y/o por FISH (positivo o negativo).
- **Variables relacionadas con el test genómico**
 - Test genómico solicitado: Variable categórica nominal.
(Oncotype Dx®, MammaPrint®).

- Fecha de cumplimentación del formulario post-test: Variable categórica nominal. Incluida en formato dd/mm/aaaa.
- Resultado del Oncotype Dx® o RS: Variable categórica ordinal. Bajo riesgo <18, riesgo intermedio 18-31, alto riesgo >31.
- Resultado del MammaPrint®: Variable categórica ordinal. Bajo riesgo, alto riesgo.
- Receptores hormonales determinados por el test genómico: Variable categórica nominal. Positivo, negativo.
- Amplificación de HER2 determinado por el test genómico: Variable categórica nominal. Positivo, negativo.
- Utilidad de la realización del test: Variable categórica ordinal. En una escala del 1 al 4 siendo 1 la puntuación más baja (menor utilidad) y 4 la más alta (mayor utilidad).
- **Variables relacionadas con el tratamiento**
 - Fecha de la cirugía del tumor primario: Variable categórica nominal. Incluida en formato dd/mm/aaaa.
 - Opción de tratamiento recomendado previo a la realización del test genómico: Variable categórica nominal. Observación, tratamiento hormonal, tratamiento combinado de quimio y hormonoterapia, radioterapia.
 - Pauta de quimioterapia recomendada previo a la realización del test genómico: Variable categórica nominal. Ciclofosfamida-metotrexate-fluorouracilo (CMF); adriamicina-ciclofosfamida/epirrubicina-ciclofosfamida (AC/EC); fluorouracilo-adriamicina-ciclofosfamida/fluorouracilo-epirrubicina-ciclofosfamida (FAC/FEC); antraciclinas y taxol; antraciclinas y taxotere; taxotere y ciclofosfamida; otros.

- Pauta de hormonoterapia recomendada previo a la realización del test genómico: Variable categórica nominal. Tamoxifeno; inhibidores de la aromatasasa (IA); tamoxifeno e IA secuencial, IA y tamoxifeno secuencial, análogos de la hormona liberadora de hormono luteinizante (LHRH) y tamoxifeno, análogos de LHRH e IA, otros.
- Grado de confianza respecto a la curación previo a la realización del test genómico: Variable categórica ordinal. Total, alta, intermedia, baja.
- Opción de tratamiento recomendada posterior a la realización del test genómico: Variable categórica nominal. Observación, tratamiento hormonal, tratamiento combinado de quimio y hormonoterapia, radioterapia.
- Pauta de quimioterapia recomendada posterior a la realización del test genómico: Variable categórica nominal. CMF; AC/EC; FAC/FEC; antraciclinas y taxol; antraciclinas y taxotere; taxotere y ciclofosfamida; otros.
- Pauta de hormonoterapia recomendada posterior a la realización del test genómico: Variable categórica nominal. Tamoxifeno; IA; tamoxifeno e IA secuencial, IA y tamoxifeno secuencial, análogos de LHRH y tamoxifeno, análogos de LHRH e IA, otros.
- Grado de confianza respecto a la curación posterior a la realización del test genómico: Variable categórica ordinal. Total, alta, intermedia, baja.
- Cambio en la decisión de tratamiento posterior a la realización del test: Variable categórica nominal: Sin cambios, cambio de QHT a HT, cambio de HT a QHT.
- **Variables relacionadas con la clasificación molecular del cáncer de mama**
 - Luminal A: Variable categórica nominal.
Definida en función de los criterios de St. Gallen⁽¹³⁾ (si/no) y de Prat et al,⁽⁹³⁾ (si/no).
 - Luminal B: Variable categórica nominal.
Definida en función de los criterios de St. Gallen⁽¹³⁾ (si/no) y de Prat et al⁽⁹³⁾ (si/no).

- **Variables relacionadas con el impacto del test genómico en las pacientes**
- Nivel de estudios: Variable categórica ordinal.
Menos de primarios, primarios, secundarios, universitarios.
- Ocupación: Variable categórica nominal.
Ocupado, pensionista, estudiante, sus labores, desempleo.
- Lugar de nacimiento: Variable categórica nominal.
España, otro.
- Paciente satisfecha con el tratamiento recomendado: Variable categórica nominal.
Si, no.
- Grado de beneficio de la quimioterapia: Variable categórica ordinal.
Bajo, incierto, alto.
- Probabilidad de padecer efectos adversos temporales: Variable categórica ordinal.
Bajo, moderado, alto.
- Probabilidad de padecer efectos adversos permanentes: Variable categórica ordinal. Bajo, moderado, alto.
- Confianza en el oncólogo: Variable categórica ordinal.
Total, intermedia, ninguna.
- Conocimientos previos acerca del test genómico: Variable categórica nominal.
Si, no.
- Confianza respecto a la curación: Variable categórica ordinal.
Total, alto, intermedio, bajo.
- Utilidad del test: Variable categórica ordinal.
Total, muy útil, utilidad intermedia, utilidad baja.

- Seguridad con la decisión terapéutica: Variable categórica ordinal.
Totalmente de acuerdo, de acuerdo, indiferente, en desacuerdo, totalmente en desacuerdo.
- Información recibida sobre el test genómico: Variable categórica ordinal.
Totalmente de acuerdo, de acuerdo, indiferente, en desacuerdo, totalmente en desacuerdo.
- Aceptación de la enfermedad: Variable categórica ordinal.
Nada, un poco, algo, mucho, muchísimo.
- Satisfacción con el enfrentamiento de la enfermedad: Variable categórica ordinal.
Nada, un poco, algo, mucho, muchísimo.
- Pérdida de esperanza en la curación: Variable categórica ordinal.
Nada, un poco, algo, mucho, muchísimo.
- Preocupación por el empeoramiento de la enfermedad: Variable categórica ordinal. Nada, un poco, algo, mucho, muchísimo.
- Deterioro en el nivel de calidad de vida: Variable categórica ordinal.
Nada, un poco, algo, mucho, muchísimo.

3.4 ASPECTOS ÉTICOS

El estudio PREGECAM fue aprobado por el comité ético de investigación clínica (CEIC) del área 1 de la Comunidad de Madrid. Todas las pacientes que cumplieron los criterios de inclusión y se mostraron de acuerdo con participar en el estudio firmaron un consentimiento informado previo a la solicitud del test genómico (Anexo 4 y 5). El oncólogo de referencia de cada centro se responsabilizó de registrar y archivar todos los consentimientos de las pacientes de su centro.

En un segundo tiempo el CEIC aprobó los cuestionarios elaborados con el fin de analizar el impacto de los test genómicos desde el punto de vista de las pacientes y los costes sociales derivados del tratamiento adyuvante recibido. Todas las pacientes entrevistadas firmaron un consentimiento informado previo a la realización de los

cuestionarios que fue archivado en la oficina de gestión central de PREGECAM (Anexos 6 y 7).

3.5 PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS

3.5.1 Tratamiento y codificación de las variables

Los análisis estadísticos han sido realizados con el programa de software estadístico SPSS para Windows en su versión 19 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Las variables categóricas fueron recodificadas y transformadas en códigos de tipo numérico.

3.5.2 Descripción y criterios del análisis estadístico

El cálculo del tamaño muestral se realizó a partir de los resultados publicados en estudios anteriores en los que la realización de un test de predicción genómica se asoció con un cambio en la decisión de tratamiento de entre el 21 y el 44 %. Asumiendo un cambio en la decisión terapéutica de al menos el 25 % (de QHT a HT y al contrario) se calculó un tamaño muestral para el estudio con un mínimo de 100 pacientes para poder realizar una estimación la proporción de cambios con un intervalo de confianza del 95 %.

El conjunto de los datos del estudio se resume con análisis de estadísticas descriptiva. Las variables cualitativas se presentan con su distribución de frecuencias. Las variables cuantitativas se resumen en su media, su mediana y desviación estándar (DE).

Además de realizar un análisis descriptivo de cada una de las variables se llevó a cabo un análisis estadístico para evaluar las posibles asociaciones entre las distintas variables analizadas. En todas las pruebas de hipótesis realizadas se consideró el nivel de significación $p < 0,05$.

- Para la comparación de variables cualitativas se utilizó el test de χ^2 .
- Las variables cuantitativas fueron estudiadas mediante la prueba t de Student para muestras independientes.
- El análisis de la significación del cambio en la decisión de tratamiento inducido por los test se realizó con la prueba de McNemar que compara la diferencia de

proporciones observadas en un diseño de tipo antes-después con medidas intrasujeto.

- Como medida de asociación para cuantificar el grado de relación entre las variables se ha utilizado la razón de odds.
- La asociación entre las variables clínico-patológicas y la probabilidad de cambio de tratamiento (de quimio-hormonoterapia a hormonoterapia y de hormonoterapia a quimio-hormonoterapia) tras la realización del test de predicción genómica se realizó con un análisis de regresión logística univariante.

3.6 EVALUACIÓN ECONÓMICA DEL ESTUDIO

El estudio de evaluación económica de los test genómicos Oncotype Dx® y MammaPrint® fue realizado por la compañía Health Value, consultora de farmacoeconomía e investigación de resultados sanitarios al servicio de las Administraciones sanitarias, las Sociedades científicas y la Industria farmacéutica.

A continuación, se resume brevemente la metodología empleada en la realización de este estudio.

3.6.1 Modelo económico

Para la realización del modelo económico se utilizó una cohorte hipotética de pacientes con las mismas características basales que las incluidas en el programa PREGECAM.

El análisis de coste-utilidad, basado en la utilización de ambos test genómicos para la individualización del tratamiento adyuvante del CM precoz, se realizó mediante un modelo con formato de árbol de decisiones en el periodo correspondiente al tratamiento (de producirse) con QT y adicionalmente un modelo de Markov con un horizonte temporal de 10 años de seguimiento^(38,96-101) (Figura 4). Se efectuaron análisis determinísticos y probabilísticos.

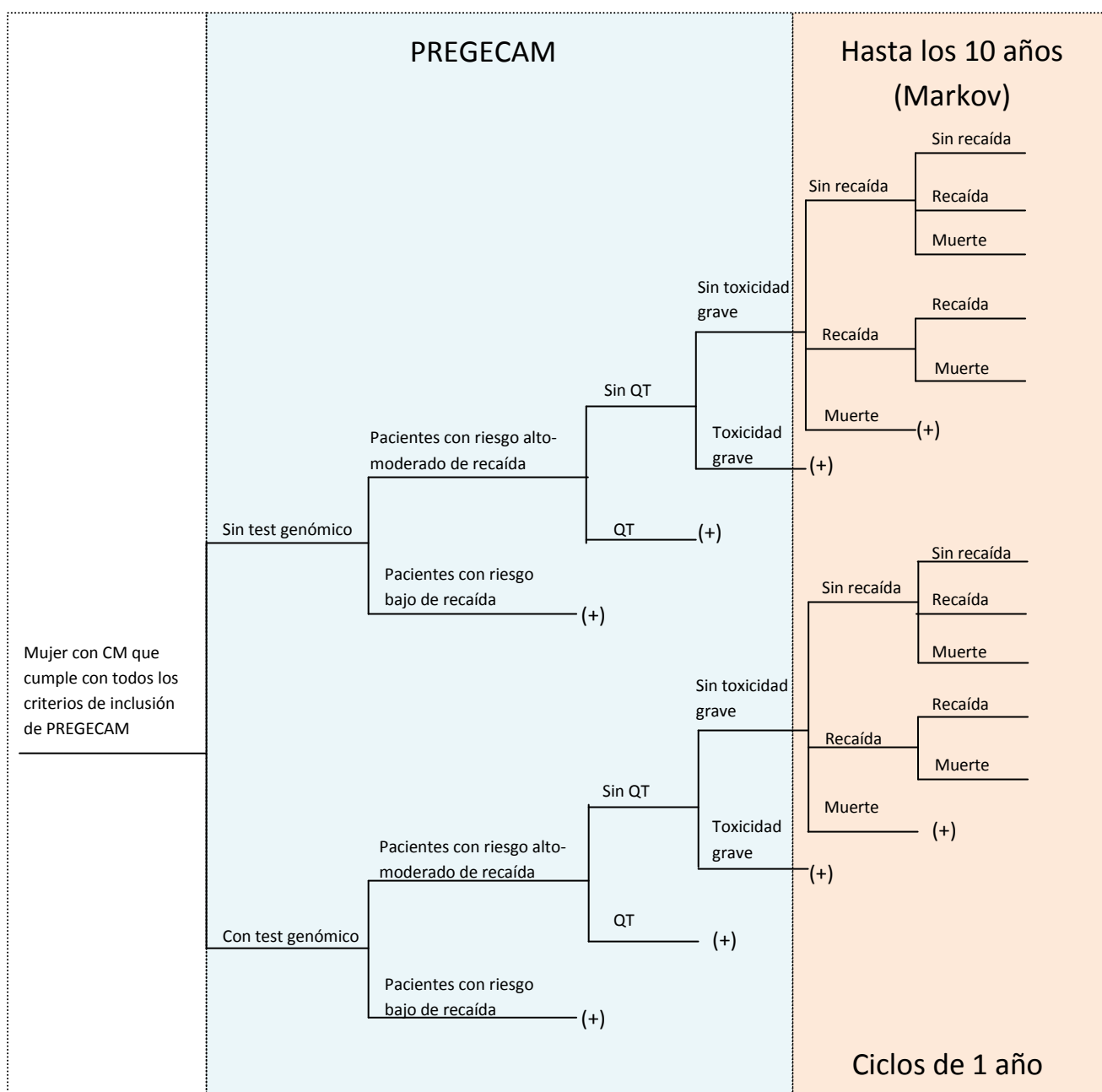


Figura 4. Estructura del modelo económico ^(38,96-101)

Abreviaturas. CM, cáncer de mama; QT, quimioterapia; (+), indica que el árbol sin test genómico está colapsado para hacer legible la figura siendo su estructura idéntica a la del subárbol con test genómico.

3.6.2 Probabilidades del modelo

El modelo consta de tres componentes: probabilidades, costes y utilidades.

La probabilidad de clasificación del riesgo de recaída por el test genómico en alto - moderado o bajo y la probabilidad de indicar o no un tratamiento adyuvante con QT se obtuvo directamente a partir de una muestra de 287 pacientes del estudio PREGECAM (Tabla 3). El resto de las probabilidades del modelo (toxicidad grave asociada a la QT,

reducción relativa del riesgo de recaída en las pacientes de riesgo alto-moderado sometidas a QT, recaída con/sin QT según el riesgo de la paciente, muerte post-recaída, muerte por otras causas) se obtuvieron a partir de una revisión bibliográfica^(38,96-101) (Tabla 3).

Al igual que en estudios previos de coste-efectividad, se asumió que la predicción proporcionada por ambos test (Oncotype Dx® y MammaPrint®) y el posible cambio en la recomendación del tratamiento adyuvante, resultan beneficiosas para el pronóstico de las pacientes, reduciendo la probabilidad de recaída^(38,98,101) y aumentando el riesgo de toxicidad en los pacientes que reciben QT^(97,100).

3.6.3 Costes del modelo

El modelo se elaboró desde la perspectiva de los hospitales participantes en el proyecto PREGECAM y desde la perspectiva de la sociedad. En el primer caso, sólo se consideraron los costes sanitarios directos. En el segundo también se tuvieron en cuenta los costes indirectos (laborables) y directos no sanitarios.

Los costes unitarios considerados en el modelo y las fuentes españolas utilizadas para ambas perspectivas se presentan en la tabla 3⁽¹⁰²⁻¹¹⁵⁾.

3.6.4 Uso de recursos

El uso de recursos sanitarios en las pacientes a las que se les recomendó un tratamiento con QT tras la realización del test genómico se obtuvo a partir de los datos recogidos en el proyecto PREGECAM. Para ello se seleccionaron 6 hospitales teniendo en cuenta el número de pacientes que habían incluido en el registro, el esquema de QT adyuvante indicado preferentemente por los oncólogos del centro y la facilidad para la recogida de la información a partir de sus bases de datos.

Los hospitales seleccionados fueron: Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Hospital Universitario Doce de Octubre, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Hospital Universitario Infanta Leonor, Hospital Universitario Puerta de Hierro y Hospital Universitario Ramón y Cajal. En total se analizaron los datos de 132 pacientes tratadas con QT adyuvante. Un 50 % de las pacientes recibieron esquemas de quimioterapia con antraciclinas. El 50 % restante recibió taxanos. La tabla 4 resume los recursos sanitarios que se recogieron en cada centro.

Previo al inicio del estudio de recursos sanitarios se calculó el tamaño muestral necesario para una disponibilidad a pagar de 30.000 € por ganar un AVAC con PREGECAM frente a la opción sin PREGECAM⁽¹¹⁶⁾. Para una distribución normal bilateral con $\alpha = 0,05$; una potencia (1-beta) de 0,90; asumiendo una diferencia clínicamente relevante de efectividad de 0,03 AVAC con/sin PREGECAM⁽¹¹⁷⁻¹¹⁹⁾, una diferencia de costes por paciente con/sin PREGECAM de 500 € +/- 1000 € y una correlación (ρ) esperada entre la diferencia de costes y de efectos del 0,10; el número necesario de pacientes para el umbral indicado de coste-efectividad incremental sería de 109, por debajo de los 132 analizados.

Para estimar el coste de la toxicidad grave asociado a QT (definida como toxicidad grado 3 o 4 según los Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0) (CTCAE, 2010) se tuvo en cuenta el coste asociado de la neutropenia/trombopenia y neutropenia febril grados 3-4 (Tabla 3). El coste de la recaída se obtuvo del estudio español de Arróspide et al.⁽¹⁰²⁾ para los estadios tumorales I y IIA (Tabla 3).

Los recursos sociales (indirectos y no directos sanitarios) se obtuvieron a partir de las 68 pacientes del Hospital General Universitario Gregorio Marañón incluidas en el proyecto PREGECAM (Tabla 3). La información se obtuvo mediante la realización de entrevistas personales a cada paciente que valoraban los costes laborales de las pacientes y de sus familiares, así como los costes de transporte, de la necesidad de ayudas domiciliarias y/o de psicólogos particulares (Anexo 8).

3.6.5 Utilidades del modelo

Las utilidades (valoración de la calidad de vida en cada estado de Markov entre los valores 0 (muerte) y 1 (salud perfecta)) se obtuvieron a partir de estudios que utilizaron el instrumento EQ-5D (European Quality of Life-5 dimensions)^(88, 101,120-124). Los resultados de efectividad expresan como AVAC. (Tabla 3)

Tabla 3. Premisas adoptadas en el modelo económico

Premisas	Valor medio	Intervalo	Fuentes
Cohorte PREGECAM			
Nº de pacientes a las que se realizó el test genómico	287	.	PREGECAM
Edad media de la cohorte (años)	55	.	PREGECAM
Pacientes clasificadas en riesgo alto-intermedio de recaída	114	.	PREGECAM
Pacientes clasificadas en riesgo bajo de recaída	173	.	PREGECAM
Pacientes de riesgo alto-intermedio a tratar con QHT			
Pre-test	79	.	PREGECAM
Post-test	91	.	PREGECAM
Pacientes de riesgo bajo a tratar con QHT			
Pre-test	89	.	PREGECAM
Post-test	13	.	PREGECAM
Probabilidades del modelo			
Toxicidad grave asociado a la QT	0,05	0,04-0,06	Tsoi 2010 ¹⁰⁰ ; Hillner, 1991 ⁹⁷
Riesgo alto-intermedio de recaída			
Reducción relativa del riesgo de recaída con QHT	0,015	0,12-0,18	Yang, 2012 ¹⁰¹ ; Hornberger, 2005 ⁹⁸
Probabilidad de recaída con QHT (9 años)	0,157	0,11-0,213	Dowsett, 2010 ³⁸
Probabilidad de recaída sin QHT (9 años)	0,185	0,125-0,26	Dowsett, 2011 ³⁸
Riesgo bajo de recaída			
Reducción relativa del riesgo de recaída con QHT	0,45	0,36-0,54	Yang, 2012 ¹⁰¹ ; Hornberger, 2005 ⁹⁸
Probabilidad de recaída con QHT (9 años)	0,022	0,019-0,032	Dowsett, 2011 ³⁸
Probabilidad de recaída sin QHT (9 años)	0,04	0,03-0,07	Dowsett, 2011 ³⁸
Probabilidad anual de muerte después de la recaída	0,4	0,2-0,6	Hornberger, 2005 ⁹⁸ ; Elkin, 2004 ⁹⁶
Probabilidad anual de muerte por otras causas	INE	.	INE 2013 ¹⁰⁸
Costes sanitarios del modelo (€)			
Test genómicos (OncotypeDx®, MammaPrint®)	2350	2200-2500	PREGECAM
QT adyuvante y tratamiento asociados			
Docetaxel (20 mg/ml; 4 ml) (PVL)	175,88	.	BotPlus, 2016 ¹⁰³
Docetaxel (20 mg/ml; 1 ml) (PVL)	43,97	.	BotPlus, 2016 ¹⁰³
Ciclofosfamida (1 vial de 1g) (PVL)	10,4	.	BotPlus, 2016 ¹⁰³
Doxorrubicina (1 vial de 100 mg)(PVL)	27,3	.	BotPlus, 2016 ¹⁰³
Neupogen (1 jeringa de 300 mcg) (PVL)	34,14	.	BotPlus, 2016 ¹⁰³
Visita al hospital de día (Oncología)	485	.	Orden, 2013 ¹¹⁰
Consulta ambulatoria de Oncología	78	.	Orden, 2013 ¹¹⁰
Consultas a otros especialistas	78	.	Orden, 2013 ¹¹⁰
Visita el servicio de urgencias	180	.	Orden, 2013 ¹¹⁰
Ingreso hospitalario (1 día) (GRD 274)	775,19	.	Orden, 2013 ¹¹⁰
Colocación de vía venosa central	2300	.	Orden, 2013 ¹¹⁰
Trasfusiones y otros tratamientos de soporte			
Concentrados de hemáties	124	.	Orden, 2013 ¹¹⁰
Tratamiento con hierro intravenoso	194	.	Rubio, 2010 ¹¹²
Emend (aprepitant) (125 mg y 80 mg) (PVL)	58,23	.	BotPlus, 2016 ¹⁰³

Premisas	Valor medio	Intervalo	Fuentes
Costes sanitarios del modelo (€)			
Pruebas de imagen y otras pruebas			
Radiografía de tórax	19	.	Resolución 2012 ¹¹¹
Radiografía de abdomen	32	.	Resolución 2012 ¹¹¹
Ecocardiograma	170	.	Resolución 2012 ¹¹¹
Ventriculografía	318	.	Resolución 2012 ¹¹¹
Electrocardiograma	51	.	Resolución 2012 ¹¹¹
Eco-doppler	111	.	Resolución 2012 ¹¹¹
Ecografía	55	.	Resolución 2012 ¹¹¹
Tomografía axial computerizada craneal	207	.	Resolución 2012 ¹¹¹
RMN craneal	264	.	Resolución 2012 ¹¹¹
Neutropenia y trombocitopenia (grados 3-4)	767	.	Resolución 2012 ¹¹¹
Infección y fiebre (grados 3-4)	3647,47	2917-4376	Hasset, 2006 ¹⁰⁷ , Isla 2011 ¹⁰⁹ , Orden 2013 ¹¹⁰
Recaída	12219	9775-14,662	Arróspide, 2012 ¹⁰²
Costes sociales del modelo (€)			
Coste laboral mensual por paciente o familiar	1941,74	.	INE, 2015 ¹⁰⁸
Tpte: Coste por km en vehículo propio	0,3	.	Calculadora, 2015 ¹⁰⁴
Tpte: Coste anual en tpte público colectivo	546	.	Consortio, 2015 ¹⁰⁵
Tpte: Coste por desplazamiento en taxi	15,4	.	Taxi, 2015 ¹¹⁵
Coste mensual de la ayuda domiciliaria	189,18	.	Tablas, 2015 ¹¹³
Coste por consulta particular a un psicólogo	45	.	Gamma, 2015 ¹⁰⁶
Utilidades			
Sin recaída (1 año)	0,958	0,935-0,980	Lidgren ¹²⁰ , Chen ⁸⁸ , Retel ¹²¹ , Ward ¹²²
Recaída (1 año)	0,685	0,620-0,735	Lidgren ¹²⁰ , Ward ¹²⁴
QT (pérdida de utilidades por un tto. completo)	-0,0038	0,003-0,0046	Campbell ¹²³ , Ward ¹²²
Toxicidad grave (1 episodio)	0,7	0,530-0,880	Gold ¹²⁴ , Yang ¹⁰¹

Abreviaturas: G-CSF, factor estimulante de colonias de granulocitos; GRD, grupo relacionado por el diagnóstico; PREGECAM, proyecto de predictores genómicos en cáncer de mama de la Comunidad de Madrid; PVL, precio de venta del laboratorio; QT, quimioterapia; QHT, quimio-hormonoterapia; RMN, resonancia magnética nuclear; Rx, radiografía; tpte, transporte; tto., tratamiento.

Tabla 4. Recursos sanitarios obtenidos de las pacientes del proyecto PREGECAM que recibieron tratamiento con QHT tras la realización del test.

Tratamiento con quimioterapia	Número de ciclos
	Esquema de tratamiento
	Número de consultas con el oncólogo
Colocación de vía venosa central	Porth-a-cath
	Catéter central de acceso periférico
	Necesidad de recambio durante el tratamiento
Tratamiento de soporte	Prescripción de G-CSF
	Trasfusión de concentrados de hematíes
	Trasfusión de pool de plaquetas
Pruebas complementarias	Número de analíticas de sangre realizadas
	Pruebas de imagen (Rx tórax, Rx abdomen, ecocardiograma, ventriculografía, ECG, ecografía, doppler, escáner craneal, RMN cerebral)
Urgencias y hospitalizaciones	Número de visitas al servicio de urgencias
	Número de días de hospitalización
Otras especialidades	Consultas a otros especialistas por toxicidad secundaria a la QT.

Abreviaturas: G-CSF, factor estimulante de colonias de granulocitos; PREGECAM, proyecto de predictores genómicos en cáncer de mama de la Comunidad de Madrid; QHT, quimio-hormonoterapia; QT, quimioterapia; RMN, resonancia magnética nuclear; Rx, radiografía.

3.6.5 Análisis realizados

Se efectuaron dos tipos de análisis. Uno determinístico, a partir de los valores medios de todas las variables del modelo y otro probabilístico, mediante una simulación de Monte Carlo de segundo orden en una cohorte hipotética de 1000 pacientes.

El análisis determinístico se completó mediante un análisis de sensibilidad de tornado que incluyó los valores extremos de todas las variables. La simulación de Monte Carlo permitió calcular los intervalos de confianza del 95 % de los costes obtenidos con y sin test genómico, así como la probabilidad de que la estrategia de utilizar un test genómico genere ahorros en comparación con la estrategia de no usarlos. La simulación de Monte Carlo se realizó tanto desde la perspectiva de los hospitales como desde la perspectiva de la sociedad.

Las variables incluidas en el análisis probabilístico se presentan en la tabla 5. Las probabilidades se ajustaron a distribuciones beta y los costes a distribuciones gamma⁽¹²⁵⁾.

Las probabilidades de transición del modelo se calcularon a partir de las tasas, mediante la fórmula $p=1-EXP(-rt)$; siendo p la probabilidad de transición entre dos estados, r el valor de la tasa y t el tiempo al que se refiere la tasa⁽¹²⁶⁾.

Tabla 5. Variables del modelo económico (probabilidades, costes, utilidades)

Probabilidades	Ítem	Medio	Mínimo	Máximo	DE	Distribución	Alfa	Beta
Clasificación riesgo de recaída alto-intermedio	.	0,3278	0,2722	0,3791	0,0273	Beta	96,77	198,44
Ptes en riesgo alto-intermedio con QT adyuvante	Con Test	0,5499	0,4720	0,6163	0,0368	Beta	99,84	81,72
	Sin Test	0,4999	0,4256	0,5646	0,0355	Beta	98,808	98,84
Ptes en riesgo bajo con QT adyuvante	Con Test	0,0172	0,0138	0,0206	0,0017	Beta	96,02	5489,55
	Sin Test	0,4022	0,3374	0,4606	0,0314	Beta	97,42	144,82
Toxicidad grave asociada a QT		0,0488	0,0392	0,0582	0,0049	Beta	96,00	1872,55
Recaída con riesgo alto-intermedio	Con QT	0,0173	0,0121	0,0234	0,0029	Beta	35,69	2025,17
	Sin QT	0,0203	0,0138	0,0285	0,0037	Beta	28,88	1390,85
Recaída con riesgo bajo	Con QT	0,0024	0,0021	0,0036	0,0004	Beta	44,04	17995,04
	Sin QT	0,0044	0,0033	0,0077	0,0011	Beta	15,39	3456,44
Muerte post-recaída		0,3297	0,1813	0,4512	0,0689	Beta	15,03	30,57
Muerte por otras causas		0,0058	0,0047	0,007	0,0006	Beta	96,03	16422,54
Costes (€)		Medio	Mínimo	Máximo	DE	Distribución	Alfa	Beta
Test genómicos		2.350€	2.200€	2.500€	76,53€	Gamma	942,8994	2,4923
Quimioterapia		6.934,0 €	5.547,24€	8.320,85€	707,56€	Gamma	96,04	72,1996
Toxicidad grave de la QT		4.414,49€	3.531,59€	5.297,39€	450,46€	Gamma	96,04	45,9651
Recaída		12.219€	9.775,2€	14.662,80€	1.246,84€	Gamma	96,04	127,2282
Costes sociales		9.951,11€	7.960,89€	11.941,34€	1.015,42€	Gamma	96,04	103,6143
Utilidades		Medio	Mínimo	Máximo	DE	Distribución	Alfa	Beta
Sin recaída		0,958	0,935	0,98	0,011	Gamma	6957,04	0,0001
Recaída		0,685	0,62	0,735	0,029	Gamma	545,20	0,0013
Quimioterapia (perdida)		-0,0038	-0,03	-0,0046	-0,0004	.	.	.
Toxicidad grave		0,7	0,53	0,88	0,089	Gamma	61,46	0,0114

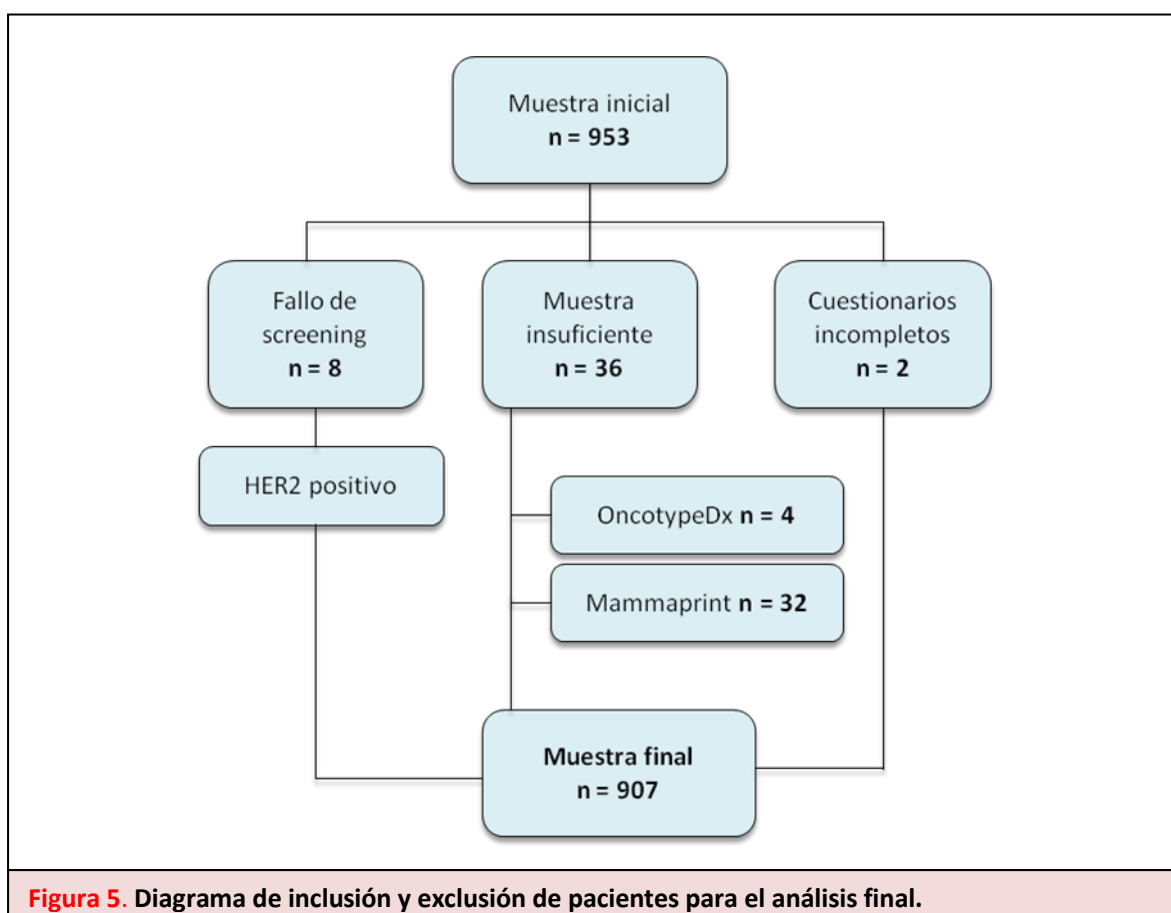
Abreviaturas: DE, desviación estándar; Ptes, pacientes; QT, quimioterapia.

Resultados

TESIS DOCTORAL

4.1 ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LA MUESTRA DEL ESTUDIO

Partimos de una muestra inicial de 953 pacientes. Ocho pacientes (8,4 %) en las que se demostró amplificación de HER2 fueron excluidas del estudio. En 36 casos (3,8 %) no pudo completarse la realización del test genómico (4 Oncotype Dx® y 32 MammaPrint®) al no disponer de muestra analizable suficiente del tumor. En 2 casos no se recibieron los cuestionarios post-test en la oficina central de registro del proyecto. Finalmente se seleccionaron **907 pacientes** evaluables que fueron incluidas en el estudio entre el 1 de febrero de 2012 y el 30 de noviembre 2014 (Figura 5).



Durante el primer año de pilotaje del proyecto PREGECAM se incluyeron un total de 219 (24,1 %) enfermas en el estudio. En los dos años sucesivos esta cifra se incrementó de forma progresiva de manera que en 2013 se incluyeron 302 (33,3 %) pacientes y en 2014 un total de 386 (42,6 %) (Figura 6).

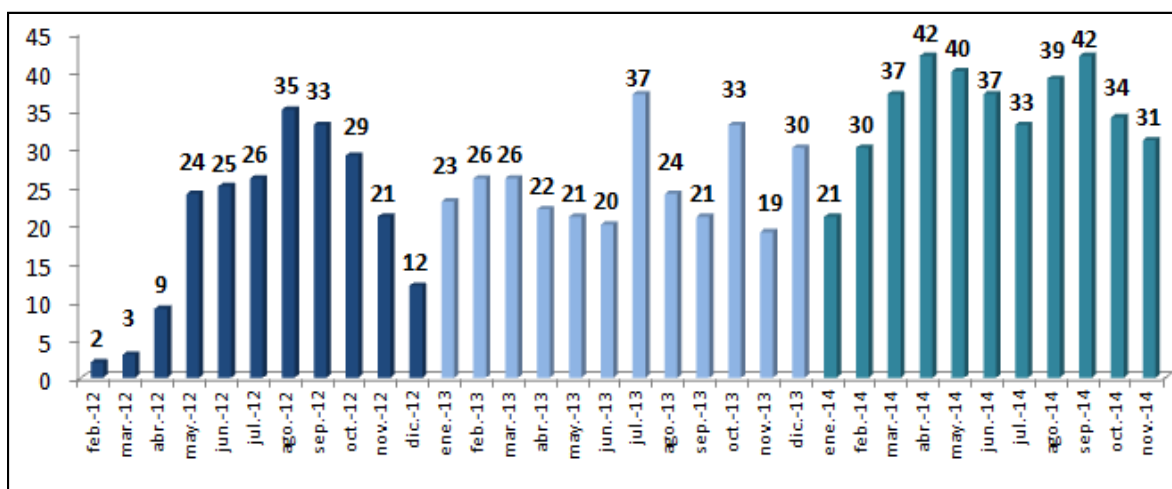


Figura 6. Distribución por meses del número de pacientes incluidas en el estudio PREGECAM entre el 1 de febrero 2012 y el 30 de noviembre de 2014

4.1.1 Distribución de la muestra por centros hospitalarios

En el estudio participaron 21 hospitales públicos de la CAM. La distribución de los centros sigue un patrón homogéneo en las 11 áreas sanitarias (Figura 7). De acuerdo con el plan de ordenación de recursos humanos del SERMAS del año 2012, la población de referencia asignada a cada hospital abarca un rango de entre los 73.893 y los 558.373 habitantes⁽¹²⁷⁾ (Figura 8). En cuanto a la distribución de la población por áreas sanitarias, las áreas 11 (F. Jiménez Díaz, H. del Tajo y H. Doce de Octubre), 5 (H. La Paz, H. Infanta Sofía) y 1 (H. Gregorio Marañón, H. Infanta Leonor y H. del Sureste) son las que prestan cobertura sanitaria a un mayor número de ciudadanos (905.997, 796.820 y 773.308 respectivamente)⁽¹²⁷⁾ (Figura 9).

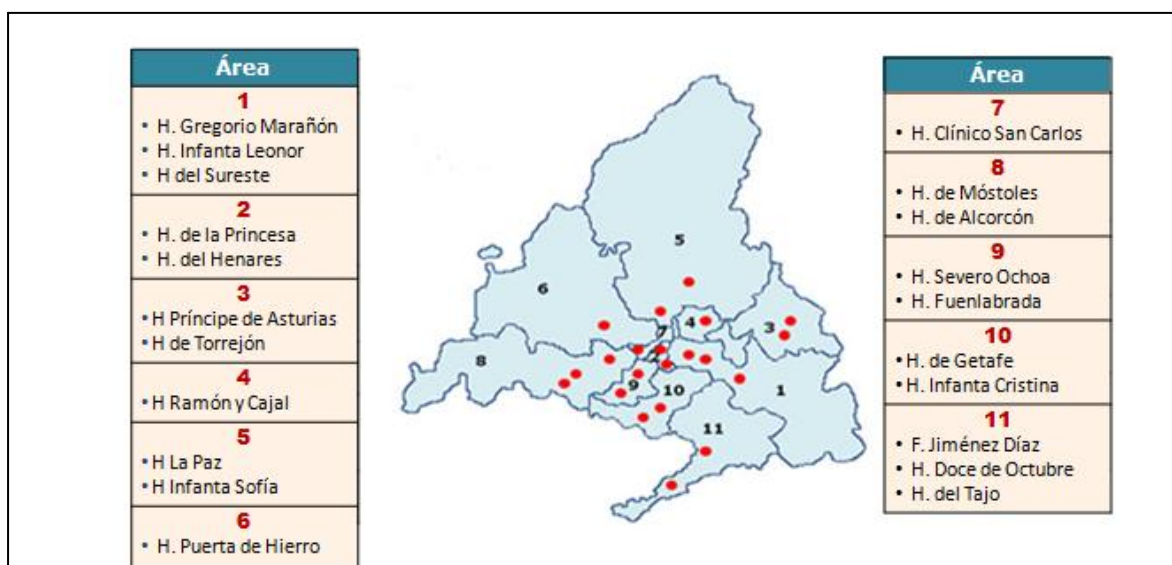


Figura 7. Distribución de los centros hospitalarios en las 11 áreas sanitarias de la Comunidad de Madrid. Abreviaturas: F., fundación; H., hospital.

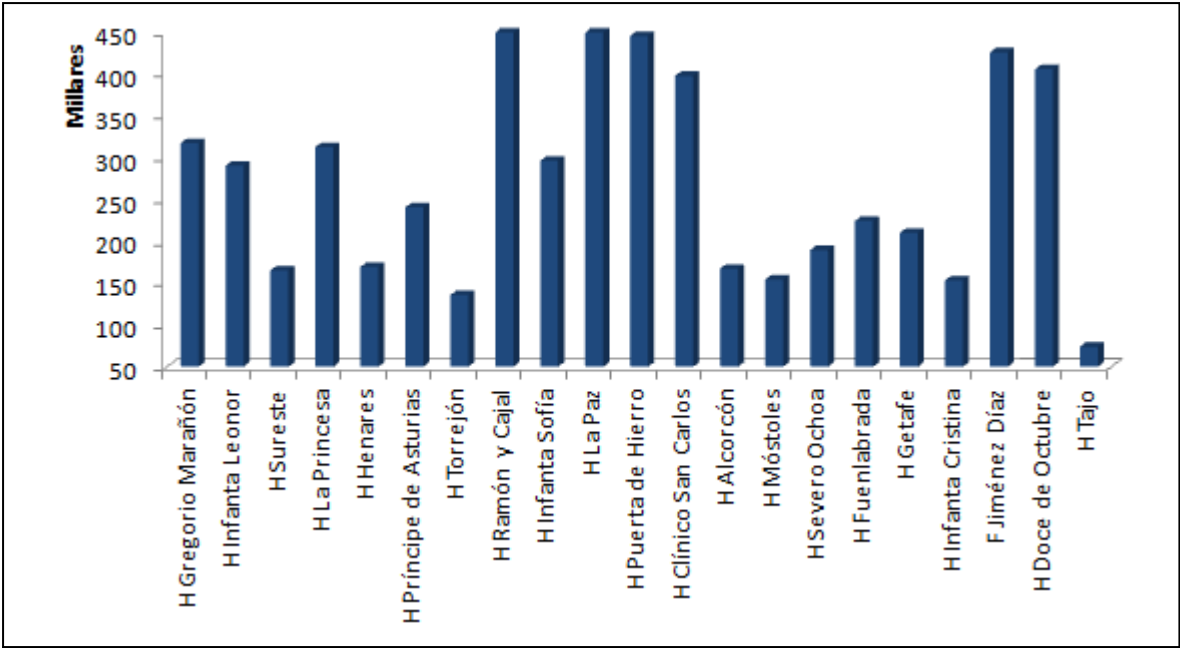


Figura 8. Población de referencia asignada a hospitales de la CAM.¹⁰⁸

Abreviaturas: CAM., Comunidad Autónoma de Madrid; F., fundación; H., hospital.

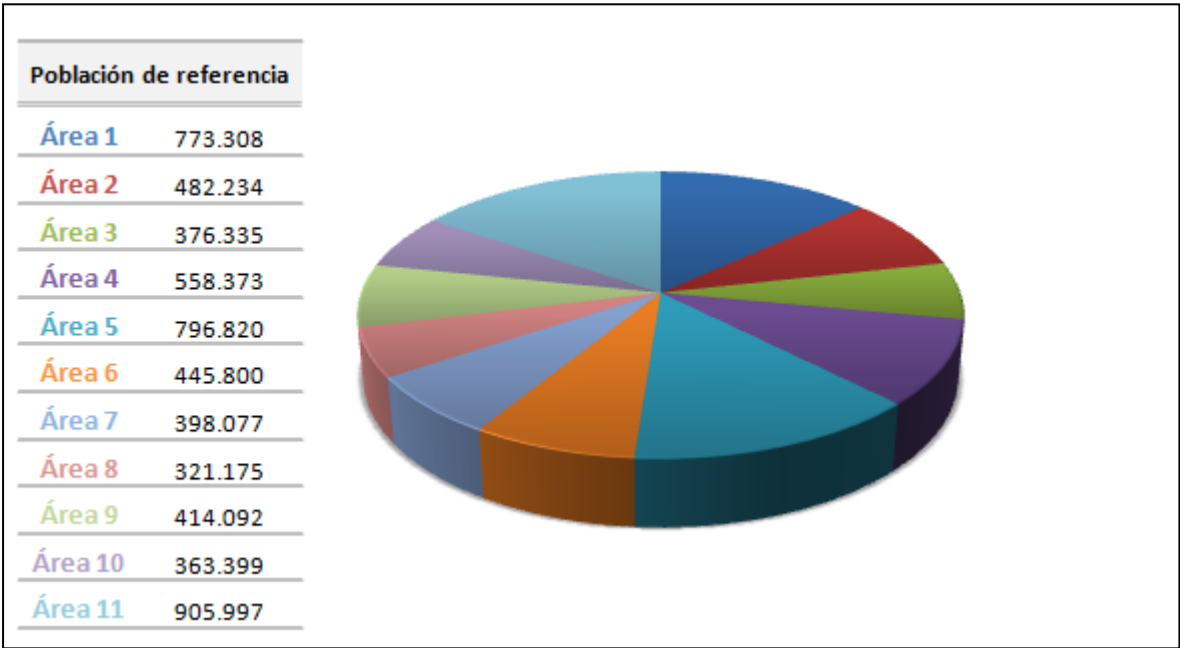


Figura 9. Población de referencia asignada a las 11 áreas sanitarias de la CAM .¹⁰⁸

Abreviaturas: CAM., Comunidad Autónoma de Madrid

Los centros que reclutaron el mayor número de pacientes fueron la F. Jiménez Díaz (112 pacientes); el H. Ramón y Cajal (98 pacientes) y el H. Clínico San Carlos (83 pacientes) (Figura 10).

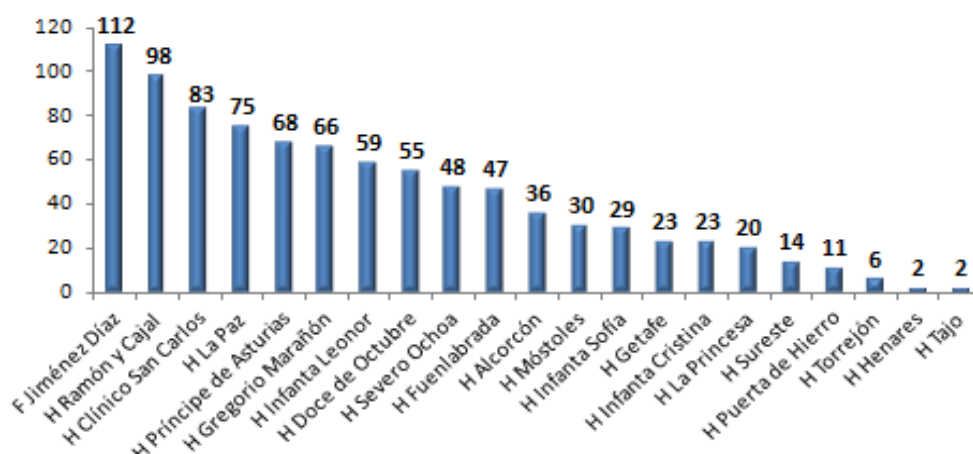


Figura 10. Distribución por hospitales del número de pacientes incluidas en el estudio.

Abreviaturas: F., fundación; H., hospital.

En lo que a la distribución de los test genómicos se refiere, en 3 centros se solicitó únicamente Oncotype DX® (F. Jiménez Díaz; H. de Alcorcón y H. General Universitario Gregorio Marañón) y en 7 centros se solicitó únicamente MammaPrint® (H. del Henares; H. Infanta Cristina; H. Infanta Leonor; H. Infanta Sofía; H. de Móstoles; H. Príncipe de Asturias y H. de Torrejón). En los 11 hospitales restantes se solicitaron indistintamente ambos test genómicos (Tabla 6, Figura 11).

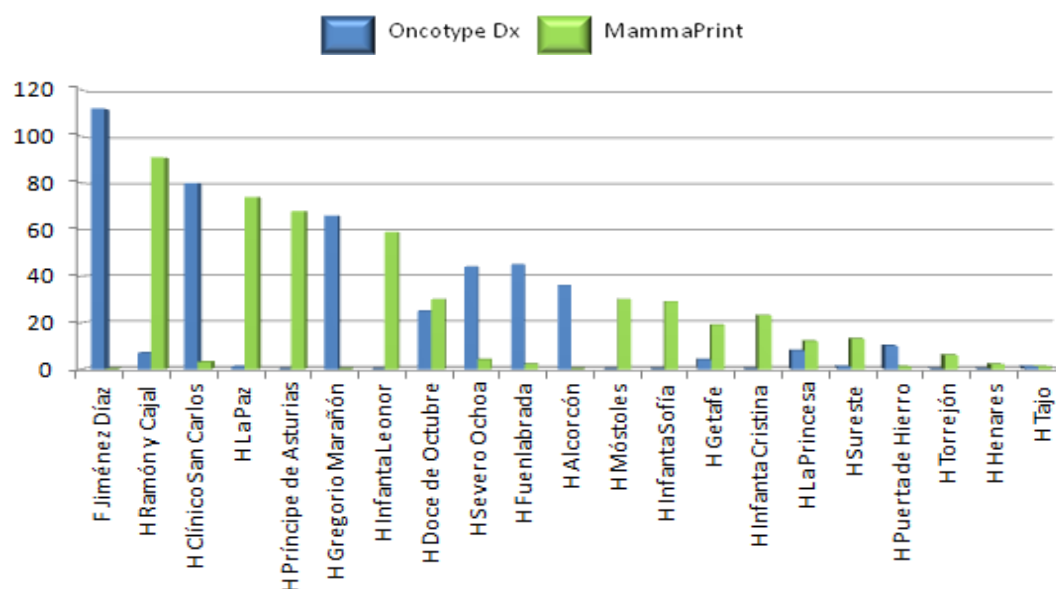


Figura 11. Distribución de los test genómicos solicitados en cada centro.

Abreviaturas: F., fundación; H., hospital.

Tabla 6. Distribución las pacientes incluidas en el estudio por centros hospitalarios en función del test genómico realizado.

	Total de pacientes	OncotypeDx®	MammaPrint®
F Jiménez Díaz	112	112	0
H Ramón y Cajal	98	7	91
H Clínico San Carlos	83	80	3
H La Paz	75	1	74
H Príncipe de Asturias	68	0	68
H Gregorio Marañón	66	66	0
H Infanta Leonor	59	0	59
H Doce de Octubre	55	25	30
H Severo Ochoa	48	44	4
H Fuenlabrada	47	45	2
H Alcorcón	36	36	0
H Móstoles	30	0	30
H Infanta Sofía	29	0	29
H Getafe	23	4	19
H Infanta Cristina	23	0	23
H La Princesa	20	8	12
H Sureste	14	1	13
H Puerta de Hierro	11	10	1
H Torrejón	6	0	6
H Henares	2	0	2
H Tajo	2	1	1
Total general	907	440	467

Abreviaturas: F, fundación; H, hospital.

4.1.2 Características de las pacientes

La edad media de las pacientes era de $53,8 \pm 9,7$ años con una mediana de 54 años, siendo la edad mínima de 18 años y la máxima de 77 años. El 57,4 % de las enfermas eran postmenopáusicas (Tabla 7).

4.1.3 Características del tumor

Con respecto a las características de los tumores cabe destacar que el subtipo histológico más prevalente fue el carcinoma ductal infiltrante presente en el 86,3 % de los casos.

El tamaño tumoral medio era de $16,7 \pm 7,8$ mm. Atendiendo a la clasificación TNM un 78,5 % de las pacientes presentaron tumores en estadio pT1 tras la cirugía y en un 19,1 % de los casos se objetivaron micrometástasis en el examen histológico ganglionar. Solo un 15 % de los tumores fueron de alto grado siendo la gran mayoría de grado bajo e intermedio. En el 90,3 % de los casos se demostró positividad del RP y sólo un 12 % de los tumores presentaron invasión linfovascular. Con respecto al índice de proliferación celular

ki67, aproximadamente la mitad de los tumores (58,3 %) tenían un Ki67 inferior al 20 % resultando la media global de $18,5 \pm 14,1$ (Tabla 7).

Tabla 7. Descripción de las características de la muestra final de pacientes incluidas en el proyecto PREGECAM (01.02.2012-30.11.2014).		
CARACTERÍSTICAS		N (%)
Total de pacientes evaluables		907 (100)
Edad (años)	Media \pm DE	53,8 \pm 9,7
	Mediana	54
	Rango	18 -77
Estado menopáusico	Premenopáusica	386 (42,6)
	Postmenopáusica	521 (57,4)
Estadio pT del TNM	pT1	712 (78,5)
	pT2	187 (20,6)
	pT3	2 (0,2)
	Desconocido	6 (0,7)
Grado tumoral	Bajo	193 (21,3)
	Intermedio	577 (63,6)
	Alto	134 (14,8)
	Desconocido	3 (0,3)
Receptor de progesterona	Positivo	82 (9,0)
	Negativo	819 (90,3)
	Desconocido	6 (0,7)
Ki67 (%)	<20%	529 (58,3)
	\geq 20%	364 (40,1)
	Desconocido	14 (1,5)
Micrometástasis ganglionares	Positivo	719 (79,3)
	Negativo	173 (19,1)
	Desconocido	15 (1,7)
Invasión linfovascular	Positivo	727 (80,2)
	Negativo	109 (12,0)
	Desconocido	71 (7,8)
Test genómico	OncotypeDX®	440 (48,6)
	MammaPrint®	467 (51,4)

Abreviaturas: DE, desviación estándar; pT, tamaño definido por la anatomía patológica.

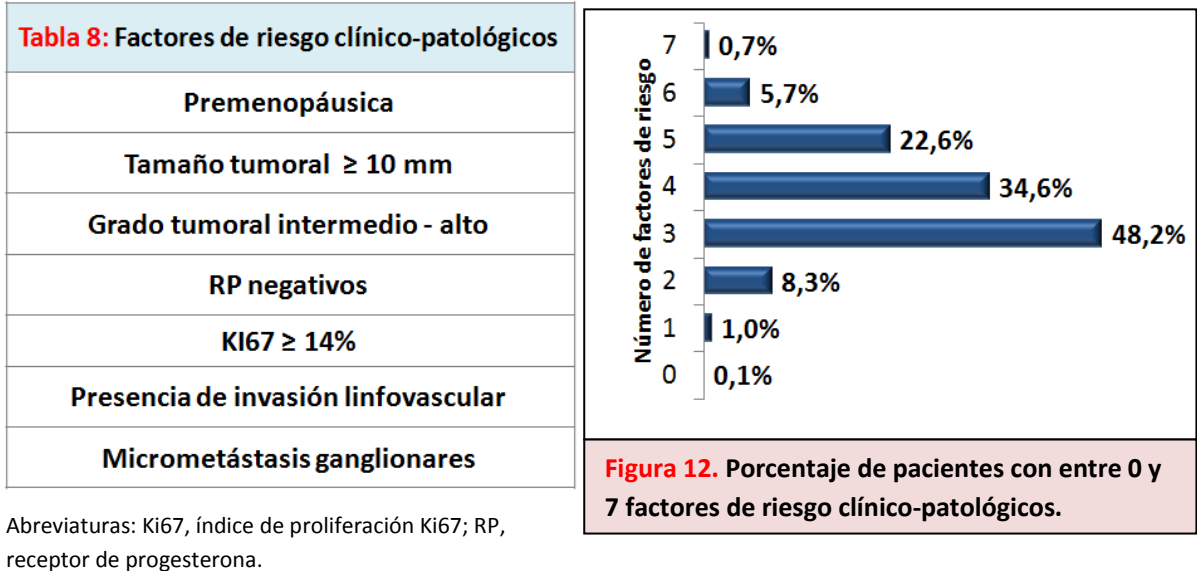
4.1.4 Factores de riesgo clínico-patológicos

En el protocolo del estudio PREGECAM no se especifica cuáles son los factores de riesgo clínico-patológicos que el oncólogo debe tener en cuenta para solicitar un test genómico. Del mismo modo tampoco hace alusión al número mínimo de factores que debe cumplir una paciente para la petición de estas pruebas. En la tabla 8 se recogen los parámetros

clínico-patológicos clásicos comúnmente valorados por el oncólogo para estimar el riesgo de recaída del CM y el potencial beneficio del tratamiento con QT.

En un 89,5 % de los casos en los que se solicitó un test genómico el tumor tenía un tamaño $\geq 10\text{mm}$; en el 78,4 % el grado tumoral fue intermedio o alto y en el 57 % el Ki67 fue $\geq 14\%$. Un 42,6 % de las pacientes eran premenopáusicas, en el 19,1 % de los casos se objetivó micrometástasis en el ganglio centinela y en el 12 % invasión linfovascular tumoral. Únicamente el 9,6 % de los tumores eran negativos para el RP.

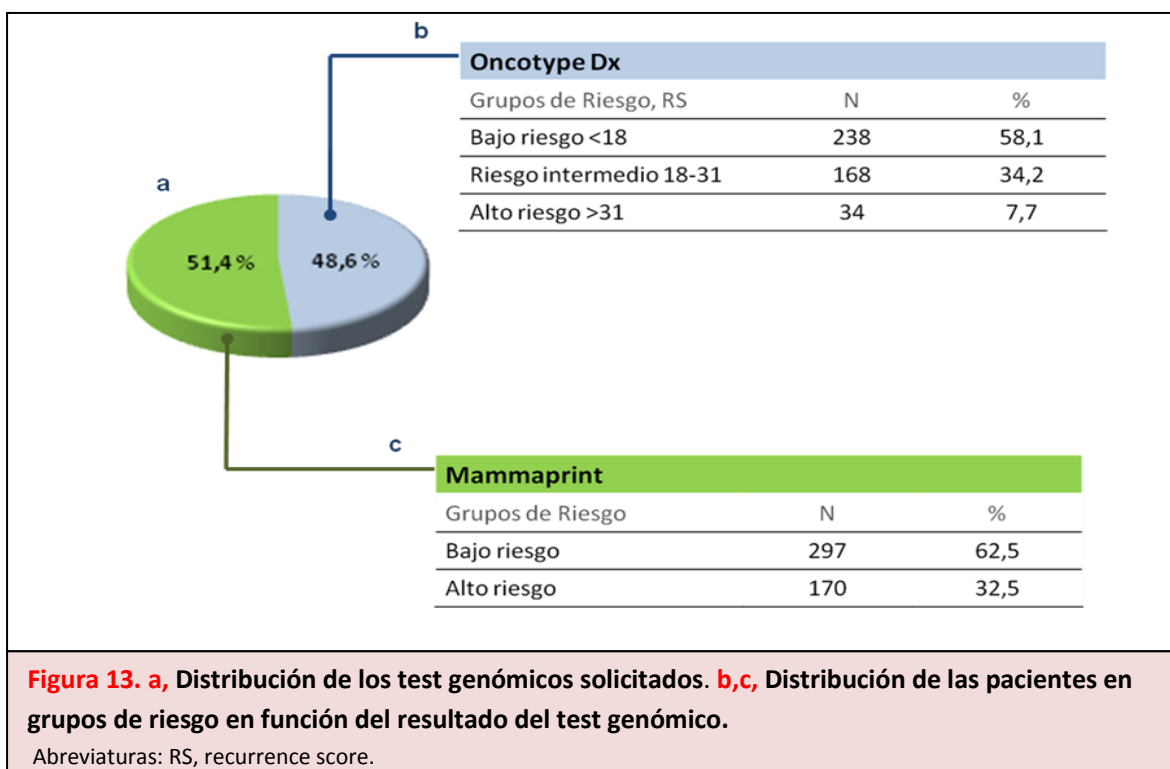
El número medio de factores de riesgo por paciente resultó ser de 3,9. Doscientas cuarenta y cuatro de las 907 enfermas (48,2 %) presentaron 3 factores de riesgo. Sólo 1 paciente (0,1 %) no presentó ningún factor de riesgo y 6 (0,7 %) agruparon los 7 parámetros considerados de alto riesgo (Figura 12).



4.1.5 Características de los test genómicos

En cuanto al test genómico, Oncotype Dx® se realizó en 440 casos y MammaPrint® en los 467 restantes resultando la proporción final entre de ambos test muy similar (48,6 % y 51,4 % respectivamente) (Figura 13a).

Las figuras 13b y 13c muestran la distribución de las pacientes en grupos de riesgo de acuerdo con el resultado del test genómico.

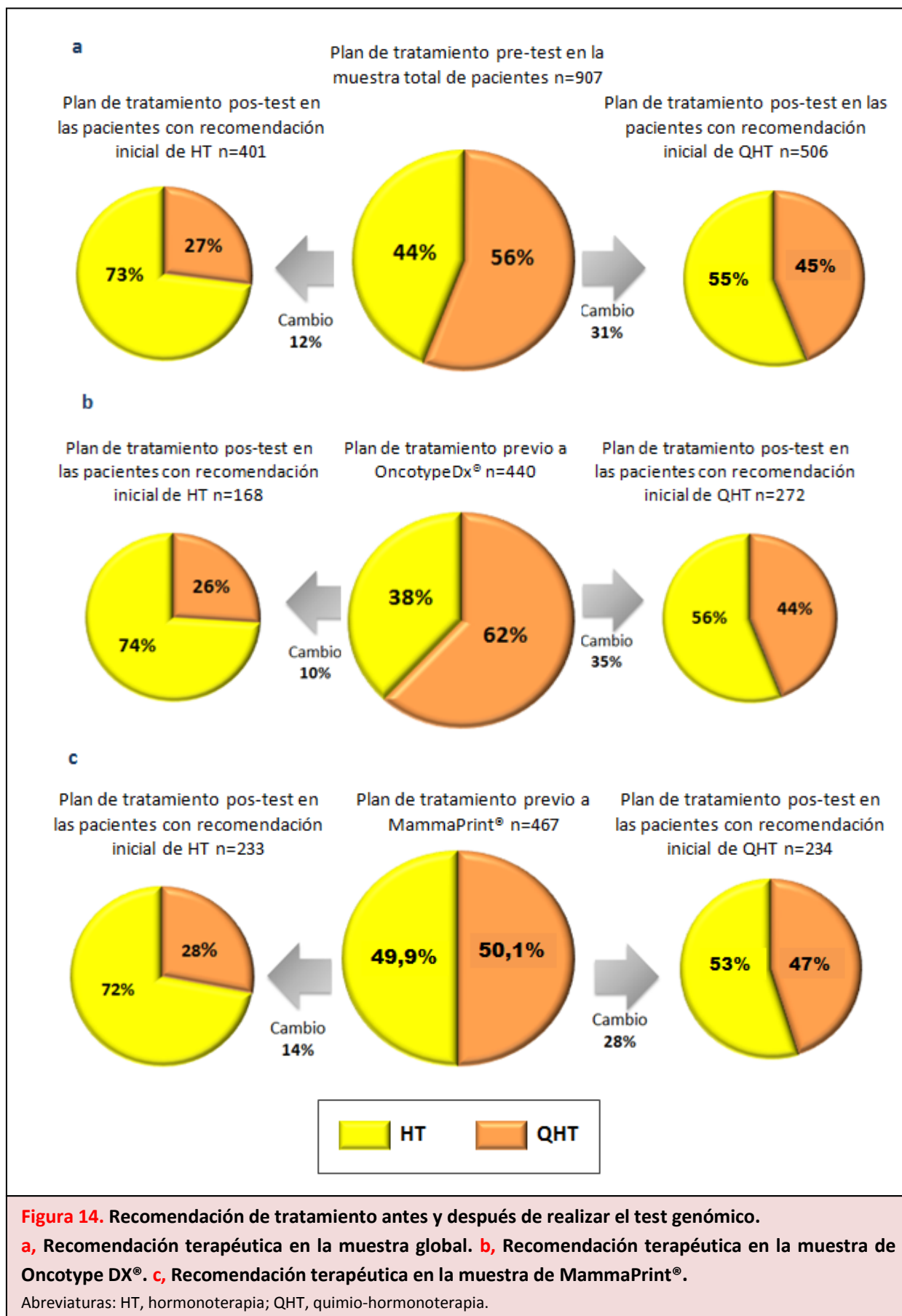


4.2 ANÁLISIS DE LA RECOMENDACIÓN DE TRATAMIENTO ANTES Y DESPUÉS DE REALIZAR EL TEST GENÓMICO

4.2.1 Análisis global

Antes de conocer el resultado del test genómico y en base a los factores clínico-patológicos clásicos los oncólogos médicos recomendaron un tratamiento combinado de QHT a 506 de las 907 enfermas (56 %) y HT exclusiva a las 401 enfermas restantes (44 %). Sin embargo, tras conocer el resultado del test la recomendación final de tratamiento con QHT se redujo a 334 pacientes (37 %).

Aunque a 506 pacientes se les recomendó inicialmente QHT adyuvante, tras obtener el resultado del test genómico la decisión de tratamiento cambió a HT exclusiva en 277 (55 %) casos. De entre las 401 enfermas con recomendación inicial de HT, 109 (27 %) recibieron la indicación de QHT tras recibir el resultado del test (Figura 14a).



4.2.2 Análisis del grupo de pacientes a las que se solicitó Oncotype Dx®

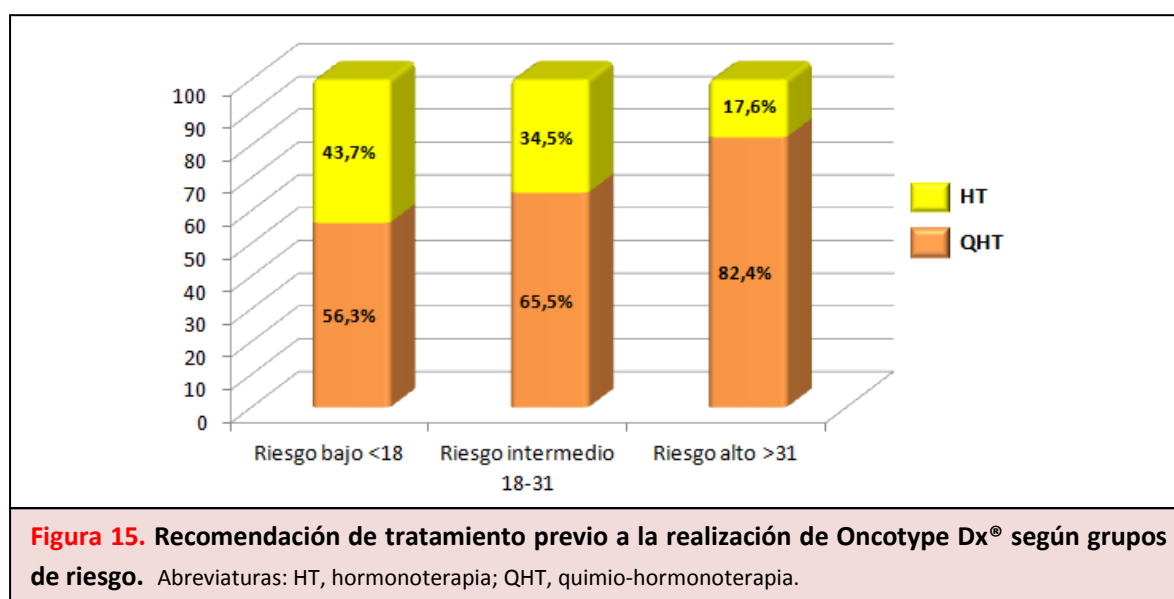
Antes de conocer el valor del RS los oncólogos médicos recomendaron QHT a 272 de las 440 enfermas (62 %) con Oncotype DX® y HT a las 168 (38 %) enfermas restantes.

Como resultado de estas decisiones se habría tratado con QHT a 134 (56,3 %) pacientes de bajo riesgo, a 110 (65,5 %) pacientes de de riesgo intermedio y a 28 (82,4 %) pacientes de alto riesgo. (Figura 15)

No obstante, tras conocer el resultado del RS el tratamiento combinado de QHT se limitó a 164 enfermas (37 %). Cabe destacar que las recomendaciones de tratamiento realizadas tras obtener el resultado del test resultaron coherentes el resultado del RS: Se recomendó QHT al total de las 34 (100 %) pacientes pertenecientes al grupo de alto riesgo, a 123 pacientes (73,2 %) del grupo de riesgo intermedio y a tan solo 7 pacientes (3 %) del grupo de bajo riesgo. La HT se recomendó a 231 pacientes (97,1 %) del grupo de bajo riesgo, a 45 pacientes (26,8 %) del grupo intermedio y a ninguna paciente del grupo de alto riesgo.

Aunque a 272 pacientes se les recomendó inicialmente QHT adyuvante, tras obtener el resultado del RS la decisión de tratamiento cambió a HT exclusiva en 152 (56 %) casos. De entre las 168 enfermas con recomendación inicial de HT, 44 (27 %) recibieron la indicación de QHT tras recibir el resultado de Oncotype Dx® (Figura 14b).

En este estudio existe una asociación estadísticamente significativa entre el resultado de Oncotype DX y la probabilidad de cambio en la recomendación de tratamiento de QHT a HT ($P < 0,001$) y de HT a QHT ($P < 0,001$).



4.2.3 Análisis del grupo de pacientes a las que se solicitó MammaPrint®

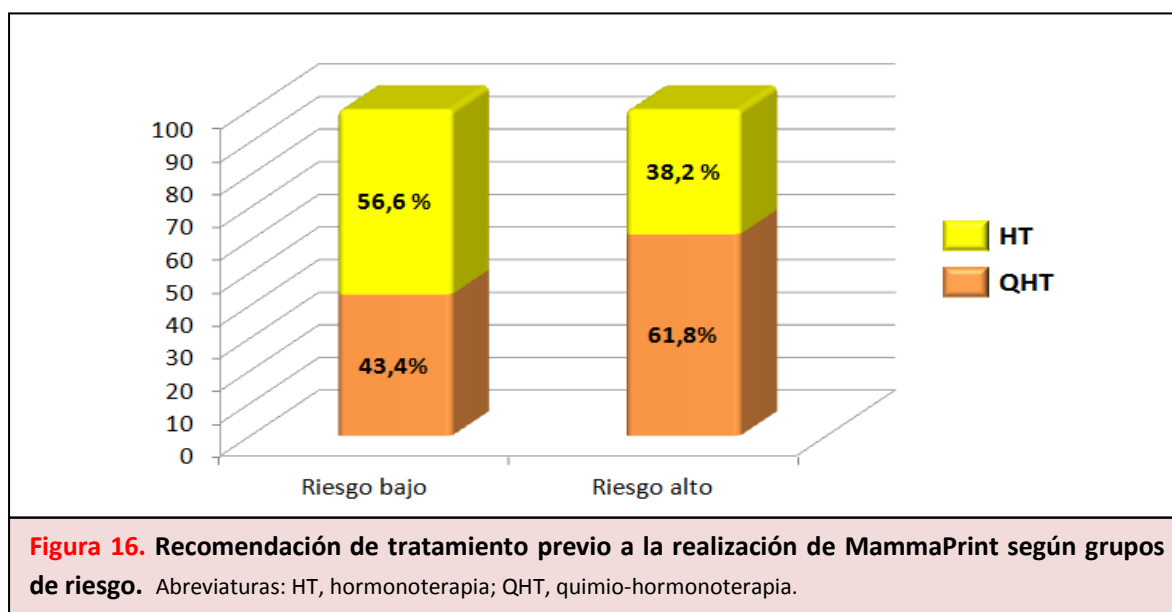
Previo a la obtención del resultado de MammaPrint®, del total de las 467 enfermas, los oncólogos médicos recomendaron QHT al mismo número de pacientes ($n = 234$; 50,1 %) a las que recomendaron HT sólo ($n = 233$; 49,9 %).

Estas recomendaciones habrían supuesto tratar con QHT a 129 pacientes (43,4 %) del grupo de bajo riesgo y a 105 pacientes (61,8 %) del grupo de alto riesgo (Figura 16).

Sin embargo, tras conocer el resultado del test la recomendación final de tratamiento con QHT se redujo a 174 pacientes (37,3 %). Una vez más, las recomendaciones de tratamiento indicadas tras la realización de MammaPrint® resultaron coherentes con el resultado del test: se recomendó QHT al total de las 170 (100 %) pacientes del grupo de alto riesgo, y a tan sólo 4 pacientes (1,3 %) del grupo de bajo riesgo. La HT se recomendó a 293 pacientes (98,7 %) del grupo de bajo riesgo y a ninguna de las pacientes del grupo de alto riesgo.

Aunque a 234 pacientes se les recomendó inicialmente QHT adyuvante, tras obtener el resultado de MammaPrint® la decisión de tratamiento cambió a HT exclusiva en 125 (53 %) casos. De entre las 233 enfermas con recomendación inicial de HT, 65 (28 %) recibieron la indicación de QHT tras recibir el resultado del test (Figura 14c).

En este estudio existe una asociación estadísticamente significativa entre el resultado de MammaPrint® y la probabilidad de cambio en la recomendación de tratamiento de QHT a HT ($P < 0,001$) y de HT a QHT ($P < 0,001$).

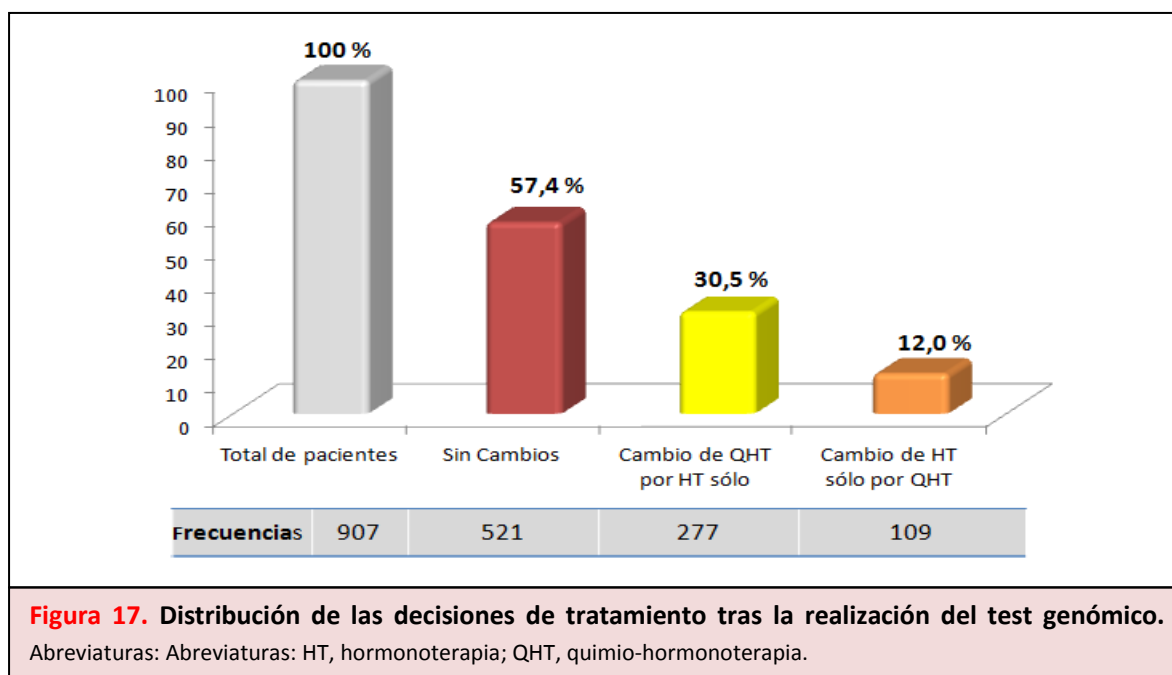


4.3 ANÁLISIS DEL CAMBIO EN LA DECISIÓN DE TRATAMIENTO

4.3.1 Análisis global

Tras conocer el resultado del test genómico la decisión de tratamiento se modificó en 386 pacientes (42,6 %). En 277 casos (30,5 %) el cambio en la decisión terapéutica fue de QHT pre-test a HT post-test y en los 109 casos (12 %) restantes de HT pre-test a QHT post-test (Figura 17).

En este estudio la realización de un test de predicción genómica se asoció de forma estadísticamente significativa con la probabilidad de cambio en la decisión terapéutica ($P < 0,001$). El test multiplicó por 2,4 la probabilidad de recomendar un tratamiento con HT sólo (OR = 2,4; IC 95 %: 2,06 a 3,25).



4.3.2 Análisis del grupo de pacientes a las que se solicitó Oncotype Dx®

El resultado del RS cambió la decisión de tratamiento en 196 (44,5 %) de las 440 enfermas a las que se les solicitó Oncotype DX®. El cambio en la recomendación terapéutica fue de QHT a HT en 152 casos (34,5 %) y de HT a QHT en 44 casos (10 %).

En el grupo de bajo riesgo, la decisión de tratamiento se modificó en 127 de las 238 pacientes (53,4 %). En todos los casos el cambio fue de QHT inicial a HT sólo. De la misma forma entre las 34 pacientes de alto riesgo se produjeron 6 cambios de la decisión terapéutica (17,6 %) y en todos ellos fueron de HT a QHT. Por último, en el grupo de riesgo

intermedio se modificó la decisión terapéutica en 63 de las 168 pacientes (37,5 %). Teniendo en cuenta que en 38 (60,3 %) casos el cambio fue de HT a QHT, en este grupo de enfermas, la recomendación de QT aumentó tras el test (Tabla 9).

En este estudio la realización de Oncotype Dx® se asoció de forma estadísticamente significativa con la probabilidad de cambio en la decisión terapéutica ($P < 0,001$). Oncotype Dx® multiplicó por 3,4 la probabilidad de recomendar un tratamiento con HT sólo (OR = 3,4; IC 95 %: 2,46 a 4,95).

Tabla 9. Recomendación de tratamiento antes y después de realizar Oncotype Dx®.

Plan de tratamiento antes y después de Oncotype Dx®	Riesgo bajo <18 N = 238, n (%)	Riesgo intermedio 18-31 N= 168, n (%)	Riesgo alto >31 N=34, n (%)	Total N= 440, n (%)
Cambios de tratamiento	127 (65)	63 (32)	6 (3)	196 (45)
HT a QHT	0 (0)	38 (86)	6 (14)	44 (10)
QHT a HT	127 (84)	25 (16)	0 (0)	152 (35)
Sin cambios en el tratamiento	111 (45)	105 (43)	28 (11)	244 (55)
QHT a QHT	7 (6)	85 (71)	28 (23)	120 (27)
HT a HT	104 (84)	20 (16)	0 (0)	124 (28)

Abreviaturas: HT, hormonoterapia; QHT, quimio-hormonoterapia

4.3.3 Análisis del grupo de pacientes a las que se solicitó MammaPrint®

Tras conocer el resultado de MammaPrint® la decisión de tratamiento se modificó en 190 (40,7 %) de las 467 pacientes. En 125 enfermas (26,8 %) el cambio en la decisión terapéutica fue de QHT a HT y en las 65 enfermas (13,9 %) restantes de HT a QHT.

En 125 de las 267 pacientes de bajo riesgo (46,8 %) se modificó la decisión terapéutica y en todos los casos fue de QHT inicial a HT. En el grupo de alto riesgo se cambió la recomendación de tratamiento a 65 de las 170 pacientes (38,2 %) y a todas ellas se les recomendó QHT tras el test (Tabla 10).

En este estudio la realización de MammaPrint® se asoció de forma estadísticamente significativa con la probabilidad de cambio en la decisión terapéutica ($P < 0,001$). MammaPrint® multiplicó por 1,9 la probabilidad de recomendar un tratamiento con HT sólo (OR = 1,9; IC 95 %: 1,41 a 2,64).

Tabla 10. Recomendación de tratamiento antes y después de realizar MammaPrint®

Plan de tratamiento antes y después de MammaPrint®	Riesgo bajo N= 297, n (%)	Riesgo alto N= 170, n (%)	Total N= 467, n (%)
Cambios de tratamiento	125 (66)	65 (34)	190 (41)
HT a QHT	0 (0)	65 (100)	65 (14)
QHT a HT	125 (100)	0	125 (28)
Sin cambios en el tratamiento	172 (62)	105 (38)	277 (59)
QHT a QHT	4 (4)	105 (96)	109 (23)
HT a HT	168 (100)	0 (0)	168 (36)

Abreviaturas: HT, hormonoterapia; QHT, quimio-hormonoterapia

4.4 ANÁLISIS COMPARATIVO DE LOS CAMBIOS EN LA RECOMEDACIÓN DE TRATAMIENTO ENTRE ONCOTYPE DX Y MAMMAPRINT.

Para poder realizar una comparación directa entre Oncotype Dx® y MammaPrint® inicialmente se analizaron las características clínico-patológicas de las pacientes en ambos grupos con el objetivo de comprobar que no existían diferencias estadísticamente significativas y que por lo tanto podían ser comparados.

El análisis de las variables categóricas se resume en la tabla 11. Existe una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos en la variable estado menstrual ($P = 0,005$): en el grupo de enfermas de Oncotype DX® existe una proporción ligeramente superior de mujeres premenopáusicas que en el grupo de MammaPrint® (47,3 % frente a 38.1 %).

En cuanto a las variables continuas (edad, tamaño tumoral e índice de proliferación celular Ki67) existen diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos respecto a la edad ($P = 0,041$) y al índice de proliferación celular ($P < 0,001$). Cabe destacar que la media del índice de proliferación celular fue de 20,3 % en el grupo de Oncotype Dx® y de 16,6 % en el de MammaPrint®. Aunque no existe un umbral claramente definido a partir del cual el Ki67 se considere de alto riesgo, en este caso y en ambos grupos la media se situó por encima de 14 %, valor establecido en las guías de St. Gallen⁽¹³⁾ para la clasificación IHQ de los tumores en LA y LB de mejor y peor pronóstico respectivamente (Tabla 12).

Tabla 11. Distribución de las variables categóricas en función del test genómico realizado.

CARACTERÍSTICAS		OncotypeDx® N (%)	MammaPrint® N (%)	p*
Total de pacientes evaluables		440 (100)	467 (100)	
Estado menopáusico	Premenopáusica	208 (47,3)	178 (38,1)	0,005
	Postmenopáusica	232 (52,7)	289 (61,9)	
Grado tumoral	Bajo	91 (20,7)	102 (21,8)	0,744
	Intermedio	258 (58,6)	262 (62,5)	
	Alto	62 (14,1)	72 (15,4)	
	Desconocido	2 (0,5)	1 (0,2)	
Receptor de progesterona	Positivo	404 (91,8)	415 (88,9)	0,251
	Negativo	35 (8,0)	47 (10,1)	
	Desconocido	1 (0,2)	5 (1,1)	
Micrometástasis ganglionares	Positivo	76 (17,3)	97 (20,8)	0,198
	Negativo	355 (80,7)	364 (77,9)	
	Desconocido	9 (2,0)	6 (1,3)	
Invasión linfovascular	Positivo	61 (13,9)	48 (10,3)	0,078
	Negativo	341 (77,5)	383 (82,7)	
	Desconocido	38 (8,6)	33 (7,1)	

*Prueba Chi Cuadrado de Pearson.

Tabla 12. Distribución de las variables continuas en función del test genómico realizado.

CARACTERÍSTICAS	Test genómico	N	Media	DE	p*
Edad (años)	OncotypeDx®	435	53,16	9,94	0,041
	MammaPrint®	466	54,48	9,49	
Tamaño tumoral (mm)	OncotypeDx®	437	16,77	8,68	0,76
	MammaPrint®	466	16,61	6,97	
Índice de proliferación celular Ki67 (%)	OncotypeDx®	432	20,38	16,2	0,000
	MammaPrint®	461	16,64	11,79	

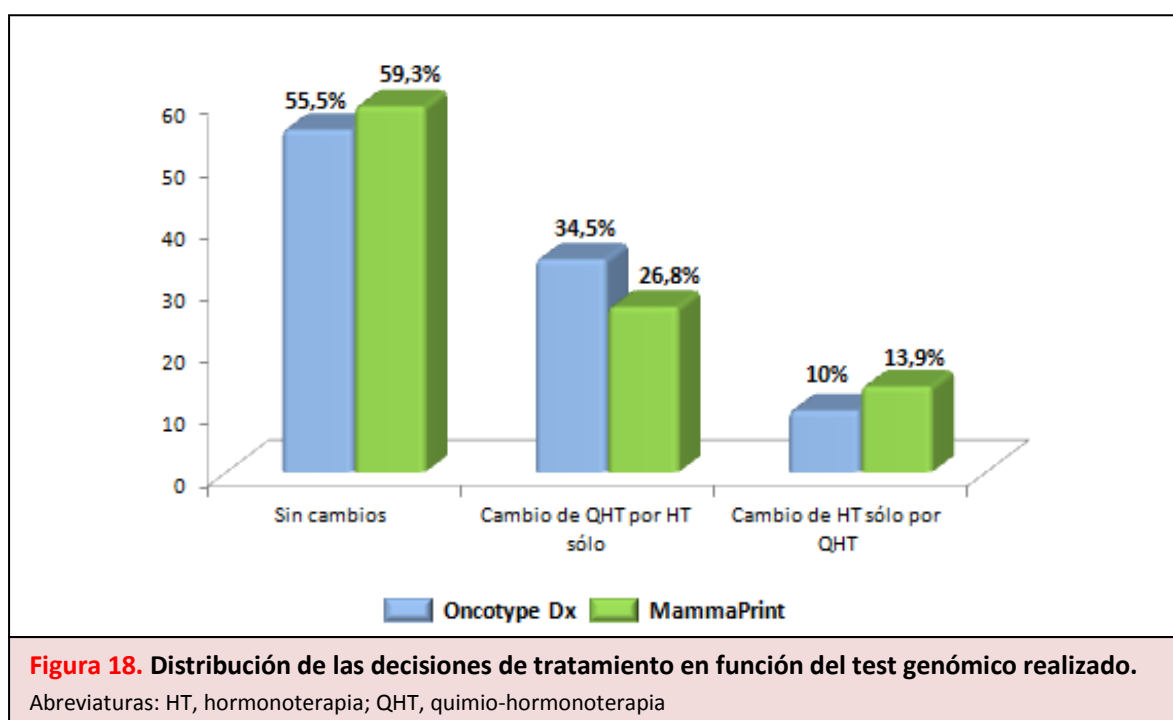
*Prueba Chi Cuadrado de Pearson. Abreviaturas: DE, desviación estándar.

A continuación, se procedió a analizar la proporción de cambios que tuvo lugar en la decisión terapéutica tras obtener el resultado de los test genómicos (Figura 18).

La proporción global de cambios en la decisión de tratamiento fue del 44,5 % en el caso de Oncotype Dx® y del 40,7 % con MammaPrint®. La diferencia en el cambio de la recomendación de tratamiento entre ambos test no fue estadísticamente significativa (P = 0,268).

La recomendación de tratamiento con QHT pre-test cambió a HT post-test en el 34,5 % de las pacientes del grupo de Oncotype Dx® y en el 26,8 % del grupo de MammaPrint®. Esta diferencia resultó ser estadísticamente significativa ($P < 0,001$): la probabilidad de cambio de tratamiento de QHT a HT tras el test fue 1,2 veces mayor en el grupo de pacientes de Oncotype Dx® ($OR = 1,2$ IC 95 % 1,06 a 1,57).

Por otro lado, la recomendación de tratamiento con HT pre-test cambió a QHT post-test en el 10 % de las pacientes del grupo de Oncotype Dx® y en el 13,9 % del grupo de MammaPrint®. Estas diferencias no resultaron ser estadísticamente significativas ($P = 0,07$): a pesar de que MammaPrint® multiplicó por 1,46 la probabilidad de cambio de HT a QHT ($OR = 0,7$ IC 95 % 0,50 a 1,03) este efecto no fue significativo.



4.5 ASOCIACIÓN ENTRE LAS VARIABLES CLÍNICO-PATOLÓGICAS Y LA PROBABILIDAD DE CAMBIO EN LA RECOMENDACIÓN DE TRATAMIENTO TRAS CONOCER EL RESULTADO DEL TEST GENÓMICO.

Con el objetivo de identificar posibles predictores del cambio en la decisión terapéutica se realizó un análisis univariante entre los parámetros clínico-patológicos presentes al diagnóstico y la probabilidad de cambio en la recomendación de tratamiento antes y después de realizar el test genómico (Tablas 13 a – c, figura 19).

En un 55 % de las pacientes que recibieron una recomendación inicial de QHT la decisión de tratamiento cambió a HT tras la realización del test genómico. Las variables grado tumoral bajo e índice de proliferación Ki67 ≤ 14 % se asociaron de forma significativa con la probabilidad del cambio de QHT a HT tras el test ($P < 0,001$). Teniendo en cuenta que la categorización de la variable Ki67 en ≤ 14 y > 14 es artificial y no existe un valor consensuado a partir del cual este se defina como alto o bajo, para disminuir los sesgos del estudio se analizó la variable continua del valor de Ki67. La asociación se mantuvo: a menor porcentaje del índice Ki67 mayor probabilidad de cambio de QHT a HT ($P < 0,001$). Aunque inicialmente la variable categórica RP negativo/positivo parecía no relacionarse con la probabilidad del cambio de tratamiento, al transformar la variable en continua se obtuvo una asociación significativa: a mayor expresión del RP mayor probabilidad de cambio de QHT a HT tras el test ($P < 0,001$).

Un 27 % de las pacientes a las que se les recomendó HT antes del test recibieron QHT tras la realización de la prueba. En este caso, tanto el grado tumoral alto como el índice proliferación Ki67 > 14 % se asociaron significativamente con la probabilidad de cambio de HT a QHT ($P = 0,03$ y $P < 0,001$ respectivamente). Esta asociación se mantuvo tras analizar la variable Ki67 como continua: a menor índice Ki67 mayor probabilidad de cambio de HT a QHT ($P < 0,001$). Una vez más, aunque la variable dicotómica RP negativo/positivo no demostró estar relacionada con este cambio, al introducirla como variable continua se obtuvo una asociación significativa entre la disminución en la expresión del RP y la probabilidad de cambio de tratamiento de HT a QHT tras el test ($P = 0,005$).

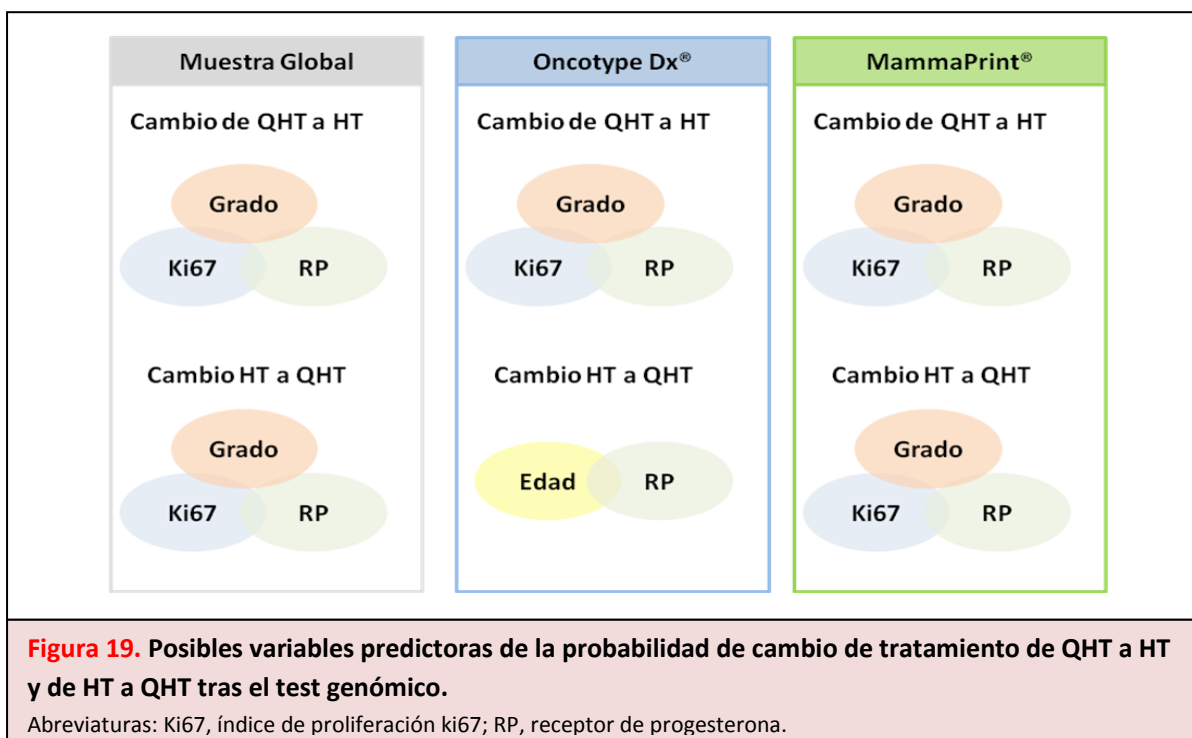
En un 56 % de los casos el resultado de Oncotype Dx® modificó la decisión de tratamiento de QHT a HT. El grado tumoral bajo y el Ki67 ≤ 14 se asociaron significativamente con la probabilidad del cambio de QHT a HT tras el test ($P < 0,001$). La asociación se mantuvo tras analizar la variable Ki67 como continua: a menor porcentaje del índice de proliferación Ki67 mayor probabilidad de cambio ($P < 0,001$). Aunque la variable dicotómica RP negativo/positivo no se relacionó con el cambio en la recomendación de tratamiento, la variable continua si demostró asociación: a mayor expresión del RP mayor probabilidad de cambio de QHT a HT tras obtener el resultado del RS ($P < 0,001$).

En un 26 % de los casos el resultado de Oncotype Dx® modificó la decisión de tratamiento de HT a QHT. Aunque la edad < 50 años se asoció significativamente con la probabilidad de cambio de HT a QHT tras el test, al analizar esta variable como continua no se alcanzó la significación estadística ($P = 0,062$). Nuevamente, aunque la variable dicotómica RP

negativo/positivo no se relacionó con el cambio de tratamiento, la variable continua si demostró asociación: a menor expresión del RP mayor probabilidad de cambio de HT a QHT tras Oncotype Dx® ($P = 0,012$).

En un 53 % de los casos el resultado de MammaPrint® modificó la decisión de tratamiento de QHT a HT. El grado tumoral bajo y el índice de proliferación Ki67 < 14 % se asociaron significativamente con la probabilidad del cambio de QHT a HT tras el test ($P < 0,001$). La asociación se mantuvo tras analizar la variable Ki67 de forma continua: a menor porcentaje del índice Ki67 mayor probabilidad de cambio ($P < 0,001$). Aunque la variable dicotómica RP negativo/positivo no se relacionó con el cambio en la decisión de tratamiento, la variable continua si demostró asociación: a mayor expresión del RP mayor probabilidad de cambio de QHT a HT tras obtener el resultado de MammaPrint® ($P = 0,022$).

En un 28 % de los casos el resultado de MammaPrint® modificó la decisión de tratamiento de HT a QHT. Una vez más el grado tumoral alto y el índice de proliferación Ki67 > 14 % se asociaron significativamente con la probabilidad del cambio de HT a QHT tras el test ($P = 0,043$ y $P < 0,001$). La asociación se mantuvo tras analizar la variable Ki67 de forma continua: a mayor porcentaje del índice Ki67 mayor probabilidad de cambio ($P < 0,001$). Aunque la variable dicotómica RP negativo/positivo no se relacionó con el cambio de tratamiento, la variable continua si demostró asociación: a menor expresión del RP mayor probabilidad de cambio de HT a QHT tras MammaPrint® ($P < 0,001$).



Muestra Global		Cambio de QHT a HT		
		n (%)	p	p*
Total (N = 506)		277 (55,7)		
Edad (N = 503)	< 50 (n = 160)	89 (55,6)	0,723	0,422
	≥ 50 (n = 343)	185 (53,9)		
Estado Menstrual (N = 506)	Pre (n = 234)	137 (58,5)	0,111	
	Pos (n = 272)	140 (51,5)		
Tamaño (N = 504)	pT1 (n = 370)	193 (52,2)	0,104	0,334
	pT2 (n = 132)	83 (62,9)		
	pT3 (n = 2)	1 (50)		
Grado (N = 505)	Bajo (n = 75)	56 (74,7)	<0,001	
	Intermedio (n= 322)	192 (59,6)		
	Alto (n = 108)	28 (25,9)		
RP (N = 503)	Negativo (n = 45)	21 (46,7)	0,258	<0,001
	Positivo (n = 458)	254 (55,5)		
Ki67 (N = 500)	≤ 14 (n = 178)	131 (73,6)	<0,001	<0,001
	> 14 (n = 322)	144 (44,7)		
Nmic (N = 501)	Si (n = 115)	69 (60)	0,193	
	No (n= 386)	205 (53,1)		
ILV (N = 464)	Si (n = 78)	41 (52,6)	0,703	
	No (n= 386)	212 (54,9)		

Muestra Global		Cambio de HT a QHT		
		n (%)	p	p*
Total (N = 401)		109 (27,2)		
Edad (N = 298)	< 50 (n = 100)	29 (29,0)	0,628	0,673
	≥ 50 (n = 298)	79 (26,5)		
Estado Menstrual (N = 401)	Pre (n = 152)	35(23,0)	0,144	
	Pos (n = 249)	74 (29,7)		
Tamaño (N = 398)	pT1 (n = 343)	93 (27,1)	0,980	0,737
	pT2 (n = 55)	15 (27,3)		
Grado (N = 399)	Bajo (n = 118)	23 (19,5)	0,03	
	Intermedio (n= 255)	74 (29)		
	Alto (n = 26)	11 (42,3)		
RP (N = 398)	Negativo (n = 37)	14 (37,8)	0,134	0,005
	Positivo (n = 361)	95 (26,5)		
Ki67 (N = 393)	≤ 14 (n = 201)	39 (19,4)	0,001	<0,001
	> 14 (n = 192)	66 (34,4)		
Nmic (N = 391)	Si (n = 58)	14(24,1)	0,581	
	No (n= 333)	92 (27,6)		
ILV (N = 372)	Si (n = 31)	7 (22,6)	0,486	
	No (n= 341)	97 (28,4)		

Tabla 13.a Análisis univariante de la asociación entre las variables clínico-patológicas y la posibilidad de cambio en la decisión de tratamiento en la muestra global.

P* significación estadística del análisis univariante de la variable continua.

Abreviaturas: HT, hormonoterapia; ILV, invasión linfovascular; Ki67, índice de proliferación; MIC, micrometástasis; QHT, quimio-hormonoterapia; RP, receptor de progesterona.

Muestra Oncotype Dx®		Cambio de QHT a HT		
		n (%)	p	p*
Total (N = 272)		152 (55,9)		
Edad (N = 269)	< 50 (n = 92)	50 (54,3)	0,804	0,549
	≥ 50 (n = 177)	99 (55,9)		
Estado Menstrual (N = 272)	Pre (n = 139)	80 (57,6)	0,570	
	Pos (n = 133)	72 (54,1)		
Tamaño (N = 272)	pT1 (n = 206)	110 (53,4)	0,320	0,211
	pT2 (n = 64)	41 (64,1)		
	pT3 (n = 2)	152 (55,9)		
Grado (N = 271)	Bajo (n = 39)	28 (71,8)	<0,001	
	Intermedio (n= 178)	109 (61,2)		
	Alto (n = 54)	151 (55,7)		
RP (N = 272)	Negativo (n = 18)	8 (44,4)	0,312	<0,001
	Positivo (n = 254)	144 (56,7)		
Ki67 (N = 268)	≤ 14 (n = 97)	72 (74,2)	<0,001	<0,001
	> 14 (n = 171)	79 (46,2)		
Nmic (N = 268)	Si (n = 50)	31 (62,0)	0,312	
	No (n= 218)	118 (54,1)		
ILV (N = 245)	Si (n = 44)	26 (59,1)	0,640	
	No (n= 201)	111(55,2)		

Muestra Oncotype Dx®		Cambio de HT a QHT		
		n (%)	p	p*
Total (N = 168)		44 (26,2)		
Edad (N = 166)	< 50 (n = 45)	17 (37,8)	0,045	0,062
	≥ 50 (n = 121)	27 (22,3)		
Estado Menstrual (N = 168)	Pre (n = 69)	17 (24,6)	0,702	
	Pos (n = 99)	27 (27,3)		
Tamaño (N = 165)	pT1 (n = 141)	36 (25,5)	0,708	0,464
	pT2 (n = 24)	7 (29,2)		
Grado (N = 167)	Bajo (n = 52)	12 (23,1)	0,263	
	Intermedio (n= 107)	27 (25,2)		
	Alto (n = 8)	4 (50)		
RP (N = 167)	Negativo (n = 17)	7 (41,2)	0,143	0,012
	Positivo (n = 150)	37 (24,7)		
Ki67 (N = 164)	≤ 14 (n = 77)	18 (23,4)	0,538	0,349
	> 14 (n = 87)	24 (27,6)		
Nmic (N = 163)	Si (n = 26)	5 (19,2)	0,406	
	No (n= 137)	37 (27,0)		
ILV (N = 157)	Si (n = 17)	2 (11,8)	0,154	
	No (n= 140)	39 (27,9)		

Tabla 13.b Análisis univariante de la asociación entre las variables clínico-patológicas y la posibilidad de cambio en la decisión de tratamiento en la muestra de Oncotype Dx®.

P* significación estadística del análisis univariante de la variable continua.

Abreviaturas: HT, hormonoterapia; ILV, invasión linfovascular; Ki67, índice de proliferación; MIC, micrometástasis; QHT, quimio-hormonoterapia; RP, receptor de progesterona.

Muestra MammaPrint®		Cambio de QHT a HT		
		n (%)	p	p*
Total (N = 234)		125 (53,4)		
Edad (N = 234)	< 50 (n = 68)	39 (57,4)	0,44	0,066
	≥ 50 (n = 166)	86 (51,8)		
Estado Menstrual (N = 234)	Pre (n = 95)	57 (60,0)	0,095	
	Pos (n = 139)	68 (48,9)		
Tamaño (N = 232)	pT1 (n = 164)	83 (50,6)	0,121	0,923
	pT2 (n = 68)	42 (61,8)		
Grado (N = 234)	Bajo (n = 36)	28 (77,8)	<0,001	
	Intermedio (n= 144)	83 (57,6)		
	Alto (n = 54)	14 (25,9)		
RP (N = 231)	Negativo (n = 27)	13 (48,1)	0,572	0,022
	Positivo (n = 204)	110 (53,9)		
Ki67 (N = 232)	≤ 14 (n = 81)	59 (72,8)	<0,001	<0,001
	> 14 (n = 151)	65 (43)		
Nmic (N = 268)	Si (n = 65)	38 (58,5)	0,359	
	No (n= 168)	87 (51,8)		
ILV (N = 219)	Si (n = 34)	15 (44,1)	0,261	
	No (n= 185)	101 (54,6)		

Muestra MammaPrint®		Cambio de HT a QHT		
		n (%)	p	p*
Total (N = 233)		65 (27,9)		
Edad (N = 232)	< 50 (n = 55)	12 (21,8)	0,273	0,295
	≥ 50 (n = 177)	52 (29,4)		
Estado Menstrual (N = 233)	Pre (n = 83)	18 (21,7)	0,116	
	Pos (n = 150)	47 (31,3)		
Tamaño (N = 233)	pT1 (n = 202)	57 (28,2)	0,780	0,838
	pT2 (n = 31)	8 (25,8)		
Grado (N = 232)	Bajo (n = 66)	11 (16,7)	0,043	
	Intermedio (n= 148)	47 (31,8)		
	Alto (n = 18)	7 (38,9)		
RP (N = 167)	Negativo (n = 20)	7 (35,0)	0,475	0,009
	Positivo (n = 211)	58 (27,5)		
Ki67 (N = 229)	≤ 14 (n = 124)	21 (16,9)	<0,001	<0,001
	> 14 (n = 105)	42 (40,0)		
Nmic (N = 228)	Si (n = 32)	9 (28,1)	0,994	
	No (n= 196)	55 (28,1)		
ILV (N = 215)	Si (n = 14)	5 (37,5)	0,586	
	No (n= 201)	58 (28,9)		

Tabla 13.c Análisis univariante de la asociación entre las variables clínico-patológicas y la posibilidad de cambio en la decisión de tratamiento en la muestra de MammaPrint®.

P* significación estadística del análisis univariante de la variable continua.

Abreviaturas: HT, hormonoterapia; ILV, invasión linfovascular; Ki67, índice de proliferación; MIC, micrometástasis; QHT, quimio-hormonoterapia; RP, receptor de progesterona.

4.6 NIVEL DE CONFIANZA DEL ONCÓLOGO EN LA RECOMENDACIÓN DE TRATAMIENTO ADYUVANTE ANTES Y DESPUÉS DE CONOCER EL RESULTADO DEL TEST GENÓMICO

Tras conocer el resultado del test genómico la confianza del oncólogo médico en su recomendación de tratamiento adyuvante aumentó en un 15 %, disminuyó en un 4 % de los casos y no se modificó en el 81 % restante (Figura 20).

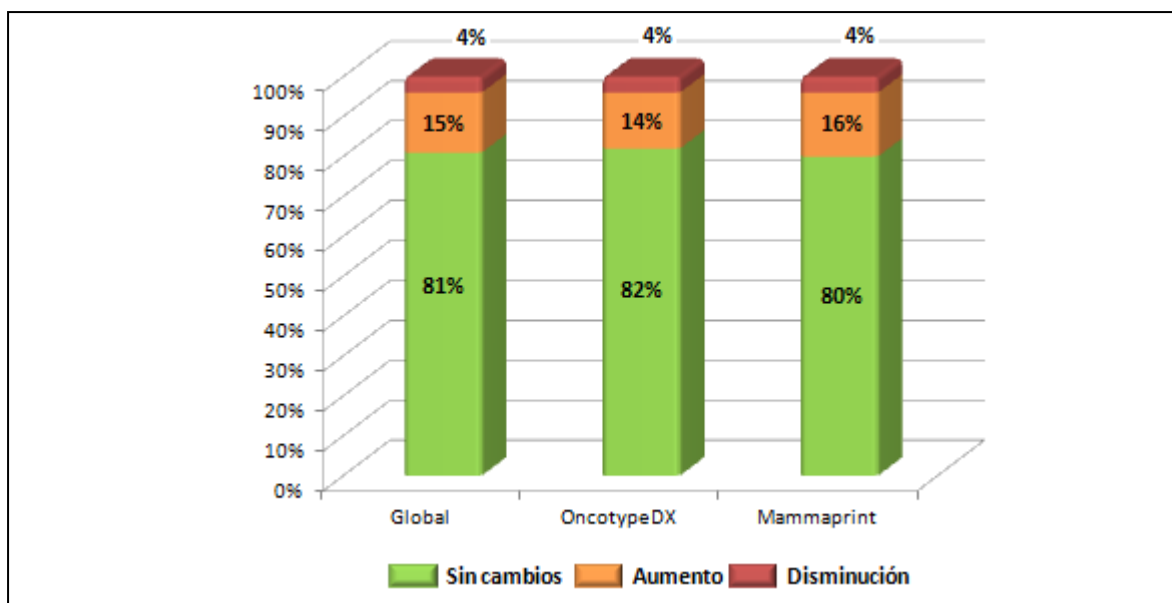


Figura 20. Cambios en la confianza del oncólogo médico en la recomendación de tratamiento del pre al post-test.

4.7 ANÁLISIS DEL TRATAMIENTO FINALMENTE ADMINISTRADO

En 9 (0,1 %) casos el tratamiento finalmente administrado fue distinto del recomendado por el oncólogo tras disponer del resultado del test genómico. Ocho mujeres rechazaron el tratamiento con QT (2 pacientes de riesgo intermedio con Oncotype Dx® y 6 pacientes de riesgo alto con MammaPrint®). A una mujer de riesgo intermedio con Oncotype Dx® no se le administró la QT recomendada porque el tiempo transcurrido entre la cirugía y el inicio de la adyuvancia se prolongó demasiado.

En cifras absolutas a 578 enfermas (279 con Oncotype DX® y 299 con MammaPrint®) se les evitó el tratamiento con QT. Esto constituye una reducción absoluta en el uso de QT adyuvante del 19,5 % si se compara el número de enfermas que acabaron recibiendo QT con el número inicial de pacientes. Teniendo en cuenta sólo el grupo de enfermas a las que se les recomendó QT pre-test, la reducción relativa en el uso de QT adyuvante alcanzó el 35%. (Tabla 14).

Tabla 14. Tratamiento con quimioterapia adyuvante finalmente administrado.

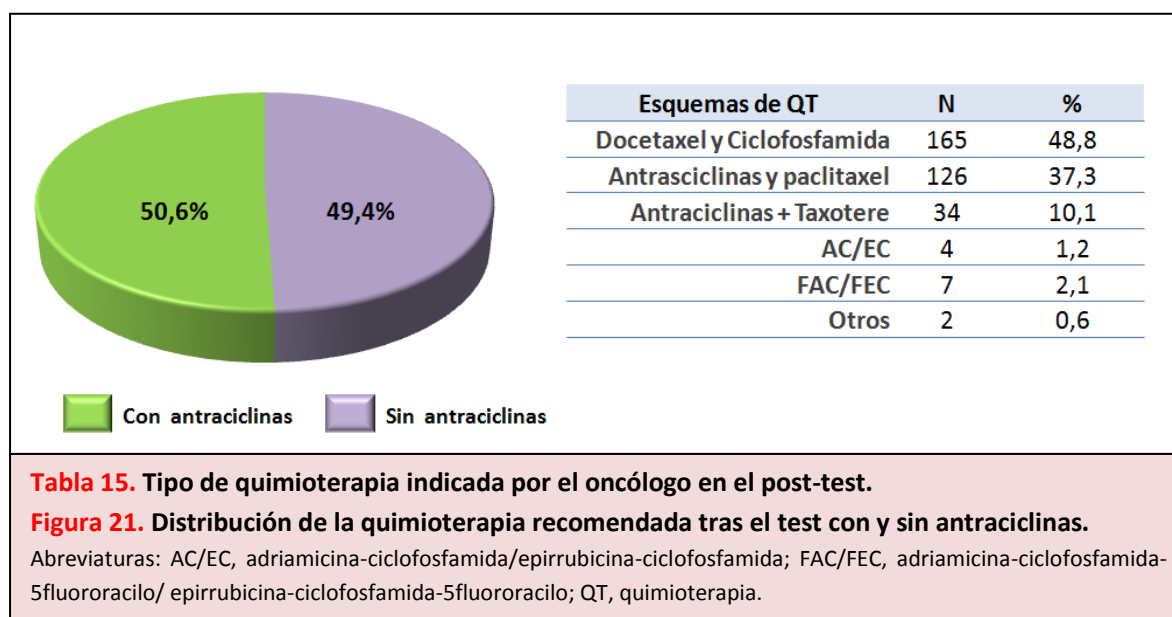
Muestra	Recomendación de tratamiento pre-test n (%)	Tratamiento finalmente administrado n (%)	Reducción en el uso de quimioterapia	
			Neta n (%) ^a	Relativa (%) ^b
Total N = 907				
No QT	401 (44)	578 (64)	177 (19,5)	35
QT	506 (56)	329 (36)		
OncotypeDx® N = 440				
No QT	168 (38)	279 (63)	116 (26,4)	43
QT	272 (62)	161 (37)		
MammaPrint® N = 467				
No QT	233 (50)	180 (39)	53 (11,3)	23
QT	234 (50)	287 (61)		

Abreviaturas: QT, quimioterapia.

^a Cambio en el número de pacientes que recibieron QT independientemente de la recomendación de tratamiento pre-test.

^b Cambio relativo en el número de pacientes que recibieron QT en relación con el número de pacientes a las que se les recomendó QT pre-test.

La tabla 15 resume los tipos de QT recomendados a las enfermas tras obtener el resultado del test. Globalmente, la mitad (49,9 %) de los oncólogos indicó esquemas de QT sin antraciclinas (Figura 21). En lo que respecta a la HT, al 72 % de las pacientes premenopáusicas se les recomendó tamoxifeno y al 88 % de las enfermas postmenopáusicas se les recomendó IA (Figuras 22 y 23).



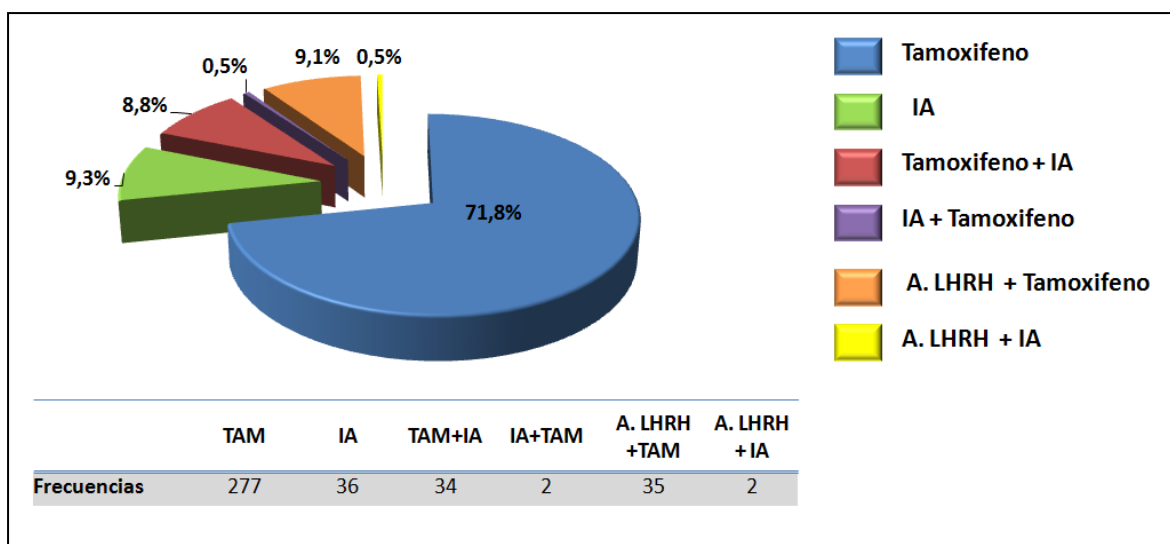


Figura 22. Tipo de hormonoterapia indicada por el oncólogo en mujeres PREMENOPÁUSICAS tras el test. Abreviaturas: A. LHRH, análogos de la hormona liberadora de la hormona luteinizante; IA, inhibidores de la aromatasa; TAM, tamoxifeno.

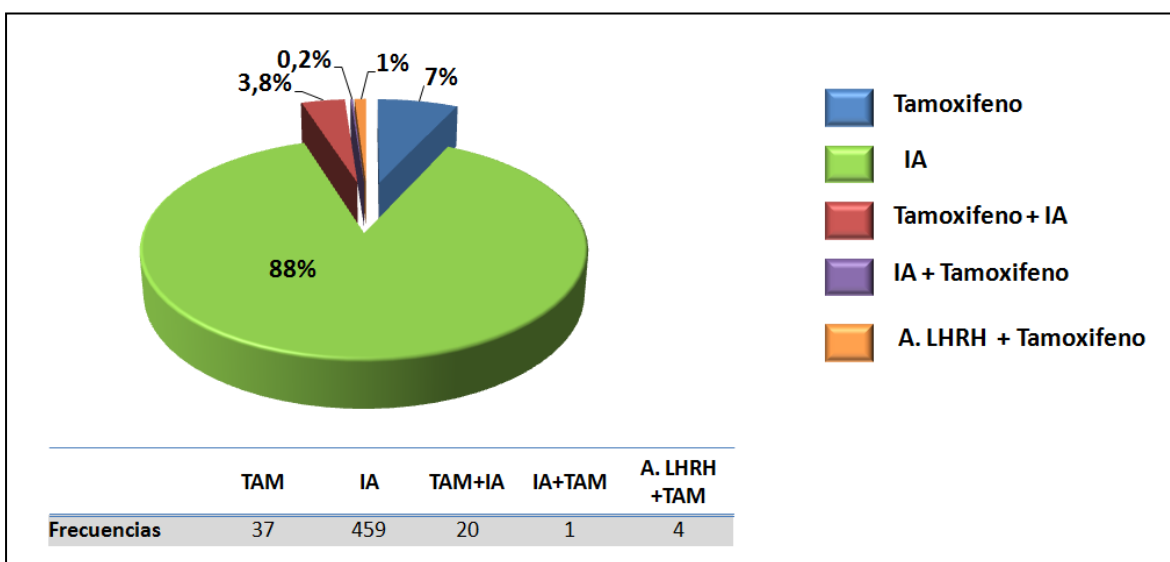


Figura 23. Tipo de hormonoterapia indicada por el oncólogo en mujeres POSTMENOPÁUSICAS tras el test. Abreviaturas: A. LHRH, análogos de la hormona liberadora de la hormona luteinizante; IA, inhibidores de la aromatasa; TAM, tamoxifeno.

4.8 CLASIFICACIÓN MOLECULAR DE LOS TUMORES DE MAMA A PARTIR DE PARÁMETROS INMUNOHISTOQUÍMICOS

4.8.1 Caracterización molecular según los criterios histopatológicos de St. Gallen y de Prat et al.

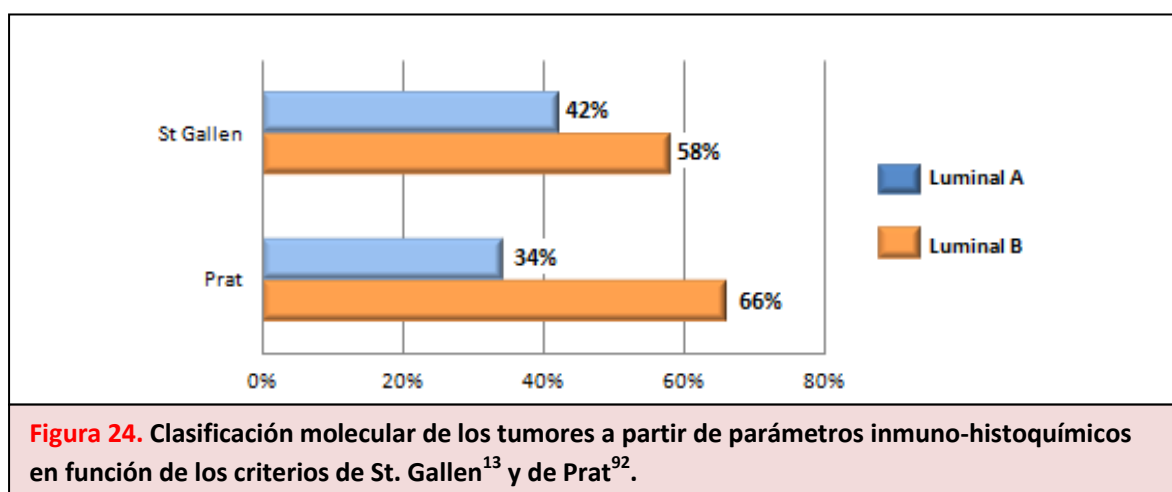
Atendiendo a la clasificación molecular del CM en función de biomarcadores histopatológicos, todos los tumores incluidos en el estudio eran luminales ya que

presentaban positividad para los receptores hormonales y negatividad para la expresión de HER2 tal y como se especificaba en los criterios de selección.

El índice de proliferación celular determinado por la expresión de Ki-67 se registró en 889 de los 907 tumores. Según los criterios establecidos en el último consenso de St. Gallen⁽¹³⁾ del año 2015, 371 (41,7 %) tumores fueron clasificados como LA (Ki-67 < 14 %) y 518 (58,3 %) como LB (Ki-67 ≥ 14 %).

Si como proponen Prat et al.,⁽⁹²⁾ se tiene en cuenta la positividad del RP > 20 % para mejorar la definición histopatológica de los tumores LA, la proporción de tumores de este subtipo disminuye considerablemente (n = 300, 33,7 %) (Figura 24).

Esta diferencia resultó ser estadísticamente significativa (P < 0,001).



4.8.2 Diferencias en las características clínico-patológicas entre las pacientes con tumores luminales A y luminales B

4.8.2.1. Clasificación de los subtipos LA y LB según el consenso de St. Gallen

No se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos de pacientes en la edad (media de 53,6 años en el grupo de tumores LA y 53,9 años en el de LB; P = 0,608); el estado menstrual (45,6 % de mujeres premenopáusicas vs 40,5 %; P = 0,136); el tamaño tumoral (media 17 mm vs 16 mm; P = 0,139); la positividad de los RP (91,1 % vs 90,5 %; P = 0,913); el hallazgo de micrometástasis ganglionares (20,8 % vs 17,6 %; P = 0,223) y la presencia de invasión linfovascular (10 % vs 13,7 %; P = 0,118). Sin embargo, se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en el grado tumoral (P < 0,001): la proporción de pacientes con tumores grado 1 fue superior en el grupo de

tumores LA frente al de LB (27 % vs 17 %) y la proporción de pacientes con tumores grado 3 fue superior en el grupo de tumores LB frente al de LA (20 % vs 7 %).

4.8.2.2 Clasificación de los subtipos LA y LB según los criterios de Prat et al.

No se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos de pacientes en el tamaño tumoral (media de 17 mm entre los tumores LA vs 16 mm entre los tumores LB; $P = 0,115$) ni en la presencia de invasión linfovascular (9,6 % vs 13,6 %; $P = 0,119$). No obstante, se objetivaron diferencias estadísticamente significativas en la edad (media de 52,9 años en LA vs 54,3 años en LB; $P = 0,04$); el estado menstrual (50,3 % de mujeres premenopáusicas vs 38,7 %; $P = 0,001$); el hallazgo de micrometástasis axilares (23 % en LA vs 17 % en LB; $P = 0,024$) y en el grado tumoral ($P < 0,001$): la proporción de pacientes con tumores de grado 1 fue superior en el grupo de tumores LA frente al de LB (27 % vs 19 %) y la proporción de pacientes con tumores grado 3 fue superior en el grupo de tumores LB frente al de LA (20 % vs 5 %).

4.8.3 Diferencias en la distribución del riesgo de recaída determinado por los test de predicción genómica entre los tumores luminales A y luminales B

4.8.3.1. Clasificación de los subtipos LA y LB según el consenso de St. Gallen

- Distribución del riesgo de recaída con Oncotype Dx®

El test genómico Oncotype Dx® se realizó a 172 pacientes con tumores LA y a 260 pacientes con tumores LB. La distribución del RS varió de forma significativa entre ambos grupos ($P = 0,001$): en el grupo LA, 64,5 %, 32 % y 3,5 % de las enfermas presentaron un riesgo bajo, intermedio y alto de recaída respectivamente y en el grupo LB los resultados fueron de 47,7 %, 42,3 % y 7,4 %.

- Distribución del riesgo de recaída con MammaPrint®

El test genómico MammaPrint® se realizó a 199 pacientes con tumores LA y a 258 pacientes con tumores LB. La distribución del riesgo de recaída varió de forma significativa entre ambos grupos ($P < 0,001$): En el grupo LA, 79,4 %, y 20,6 % de las enfermas presentaron un riesgo bajo y alto de recaída respectivamente y en el grupo LB los resultados fueron de 51,6 % y 48,4 %.

4.8.3.2. Clasificación de los subtipos LA y LB según los criterios de Prat et al.

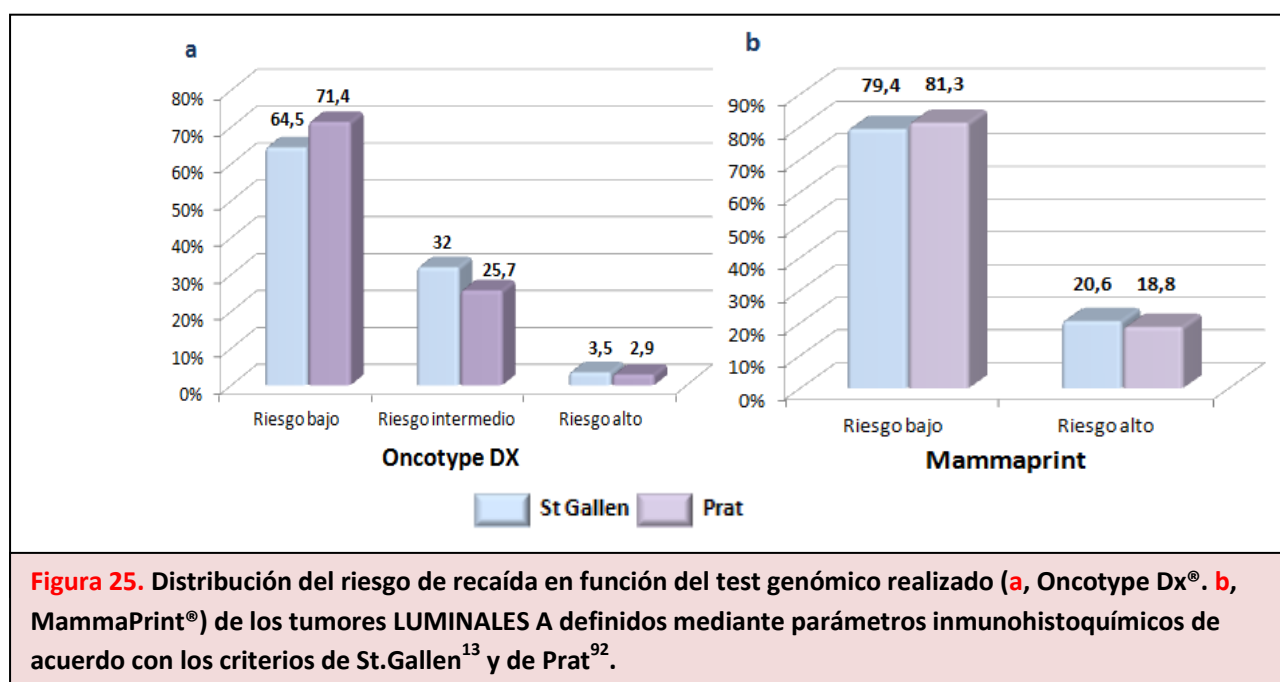
- Distribución del riesgo de recaída con Oncotype Dx®

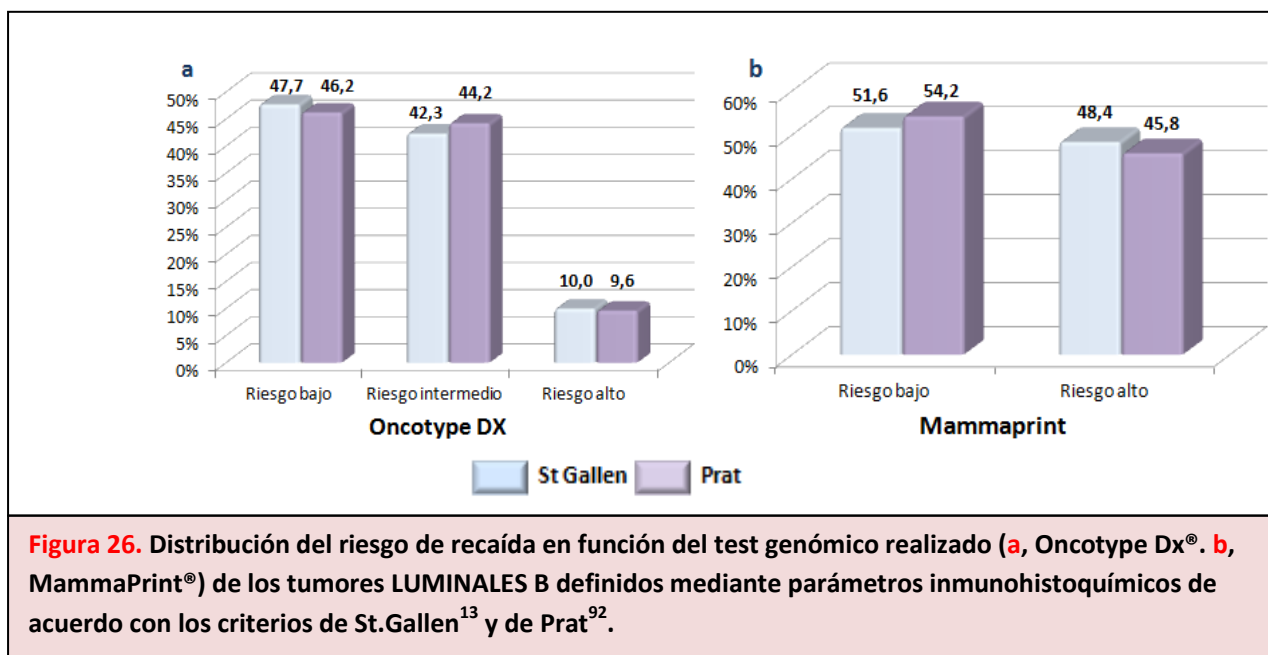
El test genómico Oncotype Dx® se realizó a 140 pacientes con tumores LA y a 292 pacientes con tumores LB. La distribución del RS varió de forma significativa entre ambos grupos ($P < 0,001$): En el grupo LA, 71,4 %, 25,7 % y 2,9 % de las enfermas presentaron un riesgo bajo, intermedio y alto de recaída respectivamente y en el grupo LB los resultados respectivos fueron de 46,2 %, 44,2 % y 9,6 %.

- Distribución del riesgo de recaída con MammaPrint®

El test genómico MammaPrint® se realizó a 160 pacientes con tumores LA y a 297 pacientes con tumores LB. La distribución del riesgo de recaída varió de forma significativa entre ambos grupos ($P < 0,001$): En el grupo LA, 81,3 %, y 18,8 % de las enfermas presentaron un riesgo bajo y alto de recaída respectivamente y en el grupo LB los resultados respectivos fueron de 54,2 % y 45,8 %.

Las figuras 25 y 26 muestran las diferencias en la distribución del riesgo de recaída entre los subtipos LA y LB en función del test genómico realizado y de los criterios histopatopatológicos empleados para la clasificación molecular de los tumores.





4.9 PERCEPCIÓN DE LAS PACIENTES SOBRE EL PAPEL DE LOS TEST DE PREDICCIÓN GENÓMICA EN LA TOMA DE DECISIONES TERAPÉUTICAS EN CÁNCER DE MAMA

De la muestra inicial de 66 pacientes del Hospital General Universitario Gregorio Marañón incluidas en el proyecto PREGECAM, 59 aceptaron participar en este subestudio.

Las características demográficas de las pacientes se resumen en la tabla 16. La edad media de las enfermas fue de $55 \pm 9,7$ años, con una mediana de 54 años, siendo la edad mínima de 28 años y máxima de 72 años. Un 97 % de las mujeres eran de nacionalidad española. El 46 % tenía estudios universitarios y un 63 % estaba trabajando en el momento en el que se realizó el estudio.

Sólo un 15 % de las pacientes tenía un conocimiento previo acerca de la existencia de los test de predicción genómica (figura 27). No obstante, tras recibir la información pertinente por parte del oncólogo, el 98 % de las mujeres valoraron la utilidad de los test como total o muy útil (figura 28a). Además, hasta el 96 % de las pacientes afirmaron estar totalmente satisfechas con la información que les fue facilitada por el oncólogo (figura 28b). Tras obtener el resultado del test genómico, el 77 % de las pacientes se mostró totalmente de acuerdo con el tratamiento finalmente recomendado (figura 28c) con un grado de confianza total en su oncólogo del 92 % y un grado de confianza total o alto en la curación en el 85 % de los casos (figura 28d).

CARACTERÍSTICAS	N (%)
Total de pacientes	59 (100)
Edad (años)	
Media \pm DE	55 \pm 9,7
Mediana	54
Rango	28 -72
País de nacimiento	
España	57 (97)
Otro	2 (3)
Educación	
Menos que primarios	9 (15)
Primarios	6 (10)
Secundarios	17 (29)
Universitarios	27 (46)
Ocupación	
Ocupado	37 (63)
Pensionista	9 (15)
Sus labores	10 (17)
Desempleo	3 (5)

Figura 27. Proporción de pacientes con y sin conocimiento acerca de los test genómicos previo la realización el test.



Tabla 16. Características de la muestra de pacientes del H. G. U. Gregorio Marañón incluidas en el estudio de percepción sobre el papel de los test genómicos en la decisión del tratamiento del **cáncer de mama**. Abreviaturas: DE, desviación estándar; G., General; H., hospital; U., universitario.

Tras conocer el resultado del test genómico, se recomendó un tratamiento combinado de QHT a 13 de las 59 pacientes encuestadas (22 %). Todas (100 %) estaban convencidas de que la QT era un tratamiento necesario para aumentar la probabilidad de curación de la enfermedad. En cuanto a los posibles efectos adversos derivados del mismo, el 85% de las enfermas consideraba que la probabilidad de sufrir efectos adversos temporales secundarios al tratamiento con QT era alta. Sin embargo, sólo el 38 % de las enfermas estimó como alta la probabilidad de que estos efectos adversos fueran permanentes tras el fin del tratamiento.

Finalmente se interrogó a todas las pacientes acerca de su estado emocional tras conocer el diagnóstico de cáncer de mama. Los resultados se muestran en las figuras 29 a-d. Cabe destacar que un 83 % de las mujeres aceptó el diagnóstico, un 85 % nunca perdió la esperanza de curación y el 73 % afirmó estar muy satisfecha con su calidad de vida tras el fin de los tratamientos.

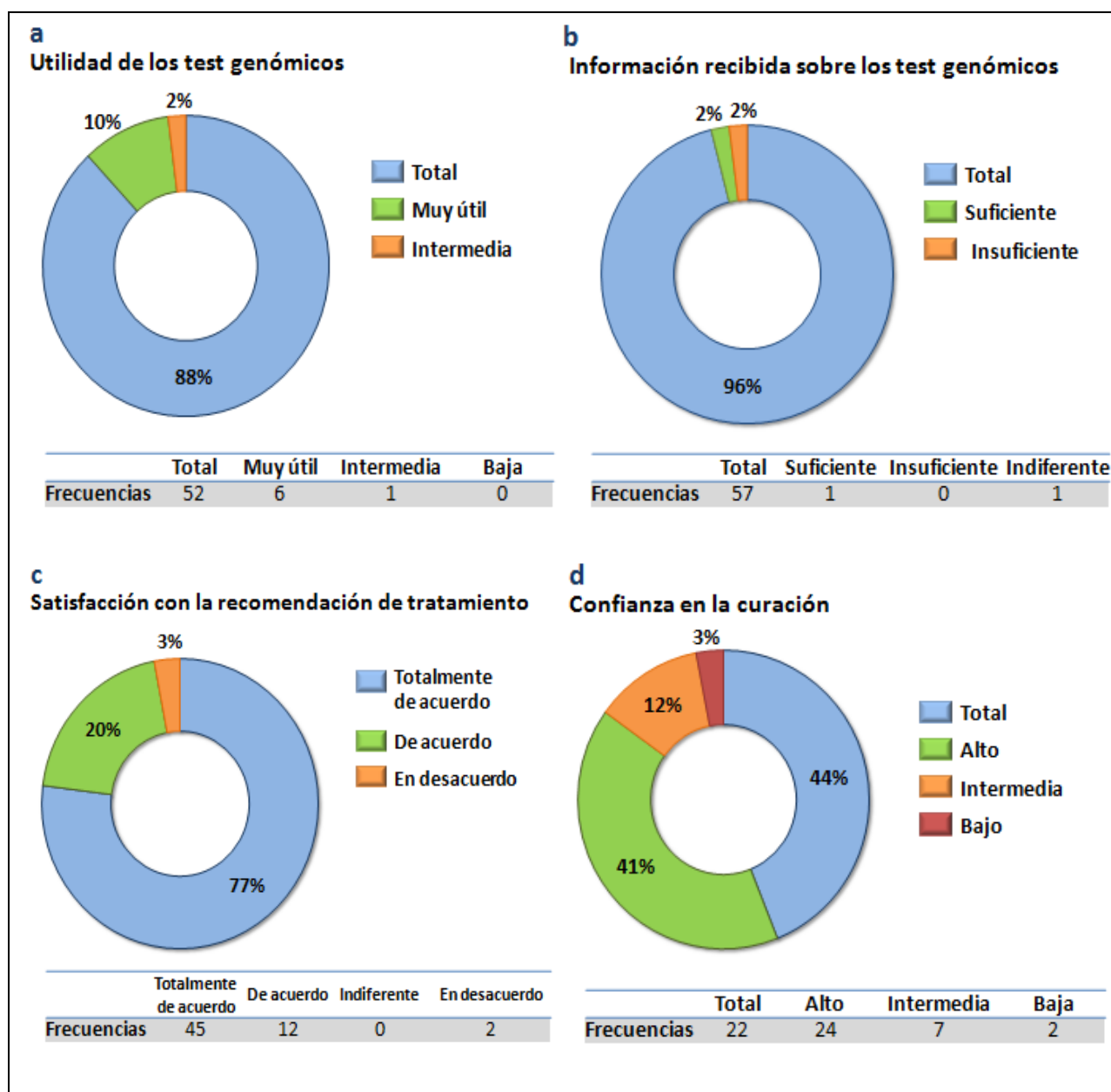
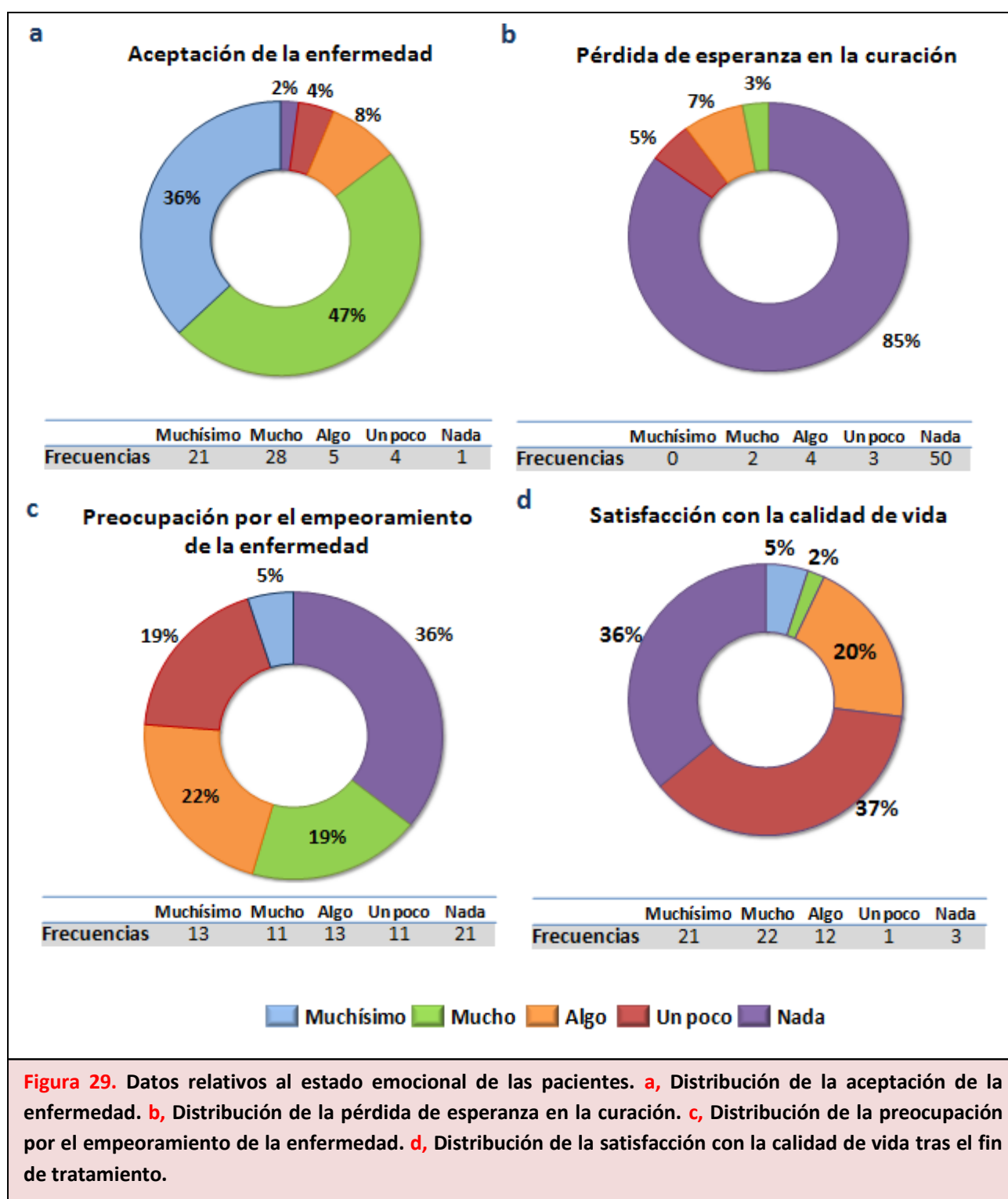


Figura 28. Datos relativos a la utilidad de los test genómicos y a la confianza que aportan a los pacientes.

a, Distribución de la utilidad de los test genómicos percibida por las pacientes. **b,** Distribución de la satisfacción de las pacientes con la información facilitada por el oncólogo sobre los test genómicos. **c,** Distribución de la satisfacción de las pacientes con la decisión final de tratamiento. **d,** Distribución de la confianza de las pacientes en la curación.



4.10 EVALUACIÓN ECONÓMICA

4.10.1 Perspectiva de los hospitales del SERMAS

De acuerdo con el análisis determinístico, el coste por paciente con y sin test genómico fue de 16.933 € y 30.800 € respectivamente. Consecuentemente, la estrategia de utilizar un test genómico generaría un ahorro de 13.867 € por paciente (Tabla 17).

Además, la implantación del programa PREGECAM aumenta los años de vida ajustados por calidad de 8,43783 a 8,44570 lo que supone con una ganancia global por paciente de 0,00787 AVAC (Tabla 17).

En este sentido, la opción de aplicar el programa PREGECAM sería “dominante” sobre la opción de no aplicación, ya que las pacientes ganarían AVAC reduciendo al mismo tiempo los costes para el hospital.

Tabla 17. Perspectiva de los hospitales del SERMAS			
Ítem	Con test genómico	Sin test genómico	Diferencia
Costes	16.933 €	30.800 €	- 13.867 €
AVAC	8,44570	8,43783	0,00787
Coste por AVAC ganado	Dominante		

Abreviaturas: AVAC, años de vida ajustados por calidad de vida. SERMAS, servicio madrileño de salud.

Según los análisis de sensibilidad univariantes las variables que más influyen en estos resultados son la probabilidad de clasificación en riesgo intermedio-alto de recaída, el coste de la QT adyuvante y la probabilidad de recaída sin QT en el grupo de pacientes de bajo riesgo (Figura 30).

Los resultados de la simulación de Monte Carlo demuestran que la probabilidad de que el programa PREGECAM genere ahorros es del 100 %, resultando la probabilidad de que sea coste-efectivo del 78,5 % (Tabla 18; Figura 31a).

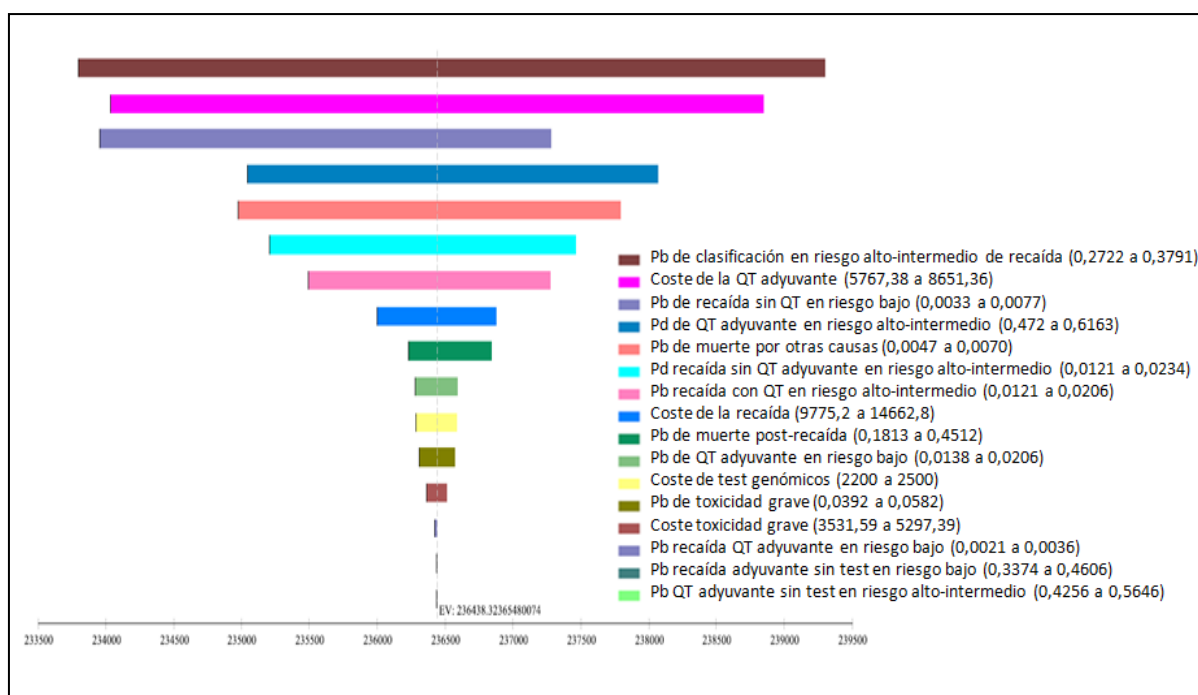


Figura 30. Análisis de sensibilidad determinístico. Diagrama de tornado respecto a la variabilidad de coste por paciente en el caso de aplicarse el test genómico.

Abreviaturas: Pb, probabilidad; QT, quimioterapia

4.10.2 Perspectiva de la sociedad

De acuerdo con el análisis determinístico, el coste por paciente con y sin test genómico fue de 36.624 € y 69.302 € respectivamente. Consecuentemente el ahorro que se genera en cada paciente a la que se le realiza un test genómico sería de 32.678 € (Tabla 19).

Con el programa PREGECAM se ganarían los mismos AVAC indicados anteriormente de modo que la opción de aplicar el programa sería igualmente “dominante” sobre la opción de no aplicarlo (Tabla 19).

Los resultados de la simulación de Monte Carlo demuestran que la probabilidad de coste-efectividad del programa sería del 78,5 % (Tabla 20. Figura 31b).

Tabla 19. Perspectiva de la sociedad

Ítem	Con test genómico	Sin test genómico	Diferencia
Costes	36.624 €	69.302 €	- 32.678 €
AVAC	8,44570	8,43783	0,00787
Coste por AVAC ganado	Dominante		

Abreviaturas: AVAC, años de vida ajustados por calidad de vida

Tabla 18. PERSPECTIVA HOSPITALARIA. Coste por AVAC ganado por paciente. Resultado probabilístico.

Ítem	Con test genómico	Sin test genómico	Diferencia
Análisis de costes			
Coste medio	17.000 €	30.920 €	-13.920 €
Desviación estándar	1.761 €	3.268 €	-
LI del IC 95%	13.630 €	25.327 €	-11.697 €
LS del IC 95%	20.585 €	37.803 €	-17.218 €
Análisis de utilidades			
AVAC por paciente	8,44290	8,44028	0,00801
Desviación estándar	0,10458	0,10264	
LI del IC 95 %	8,25373	8,24741	0,00632
LS del IC 95 %	8,65414	8,64298	0,01116
Análisis de coste-utilidad			
Coste por AVAC ganado	Dominante *		
Probabilidad de coste-utilidad	78,5 % **	21,5 %	

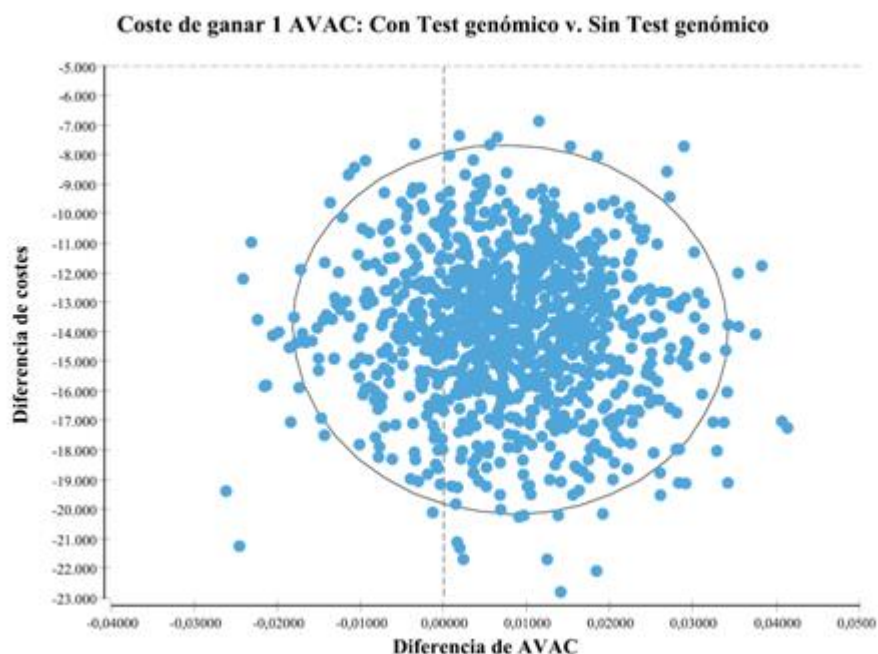
Abreviaturas: AVAC, años de vida ajustados por calidad de vida; LI, límite inferior; LS, límite superior. *La opción con test genómico es más eficaz, con menos costes que la opción sin test genómico. ** En el 78,5 % de las 1.000 simulaciones, con test genómico se obtiene un coste por AVAC ganado inferior a los 30.000 €, en comparación con la opción sin test genómico.

Tabla 20. PERSPECTIVA DE LA SOCIEDAD. Coste por AVAC ganado por paciente. Resultado probabilístico.

Ítem	Con test genómico	Sin test genómico	Diferencia
Análisis de costes			
Coste medio	36.699 €	69.492 €	-32.793 €
Desviación estándar	3.997 €	6.344 €	-
LI del IC 95%	28.983 €	57.415 €	-28.432 €
LS del IC 95%	44.658 €	82.485 €	-37.827 €
Análisis de utilidades			
AVAC por paciente	8,44668	8,43891	0,00777
Desviación estándar	0,10608	0,10494	
LI del IC 95 %	8,24831	8,24153	0,00678
LS del IC 95 %	8,66353	8,64558	0,01795
Análisis de coste-utilidad			
Coste por AVAC ganado	Dominante **		
Probabilidad de coste-utilidad	78,0 %	22,5 %	

Abreviaturas: AVAC, años de vida ajustados por calidad de vida; LI, límite inferior; LS, límite superior. *La opción con test genómico es más eficaz, con menos costes que la opción sin test genómico. ** En el 78 % de las 1.000 simulaciones, con test genómico se obtiene un coste por AVAC ganado inferior a los 30.000 €, en comparación con la opción sin test genómico.

a. Perspectiva hospitalaria



b. Perspectiva de la sociedad

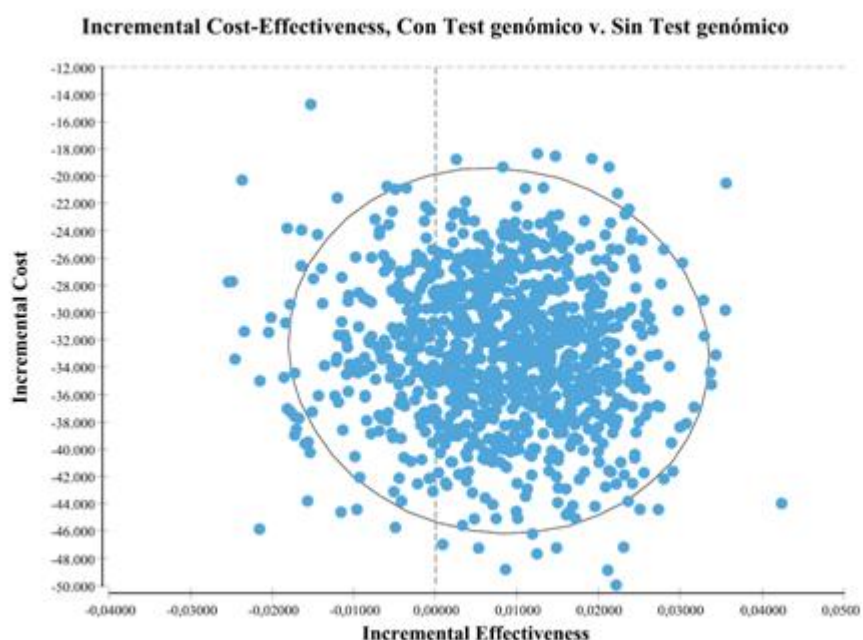


Figura 31. Análisis de sensibilidad probabilístico: Perspectiva hospitalaria. Plano de coste-efectividad. La probabilidad de que el programa PREGECAM sea coste-efectivo (dominante) sería del **a. 78,5 %** desde la perspectiva de los hospitales del SERMAS **b. 78 %** desde la perspectiva de la sociedad.

Abreviaturas: AVAC, años de vida ajustados por calidad de vida; SERMAS, servicio madrileño de salud.

Discusión

TESIS DOCTORAL

A lo largo de esta última década, una serie de avances científicos enlazados, incluyendo la secuenciación del genoma humano, la realización de estudios de asociación del genoma completo y el desarrollo de perfiles genómicos, han conducido a la multiplicación de estudios sobre los patrones de expresión génica en los distintos tipos de cáncer. En el CM de inicio precoz estos estudios han contribuido de forma muy importante a mejorar tanto el conocimiento como el manejo terapéutico de esta enfermedad.

El CM es una patología muy heterogénea tanto en el aspecto biológico como en el clínico. La valoración de la evolución de la enfermedad y de la probable respuesta al tratamiento se ha convertido en un aspecto de gran importancia para la clasificación de las pacientes con el fin de facilitar las decisiones sobre el tratamiento adyuvante más adecuado. En este sentido, la información pronóstica que aportan los indicadores clínico-patológicos clásicos es muy limitada. Las pruebas de expresión génica proporcionan una estimación más precisa del riesgo de recaída de cada paciente y ayudan al clínico en la toma de decisiones facilitando una atención más individual y personalizada.

Este estudio demuestra que las plataformas genómicas Oncotype Dx® y MammaPrint® tienen un impacto clínico significativo en las decisiones sobre el tratamiento adyuvante de las mujeres con CM precoz de la Comunidad de Madrid. El resultado de estas pruebas determina un cambio en la recomendación del tratamiento en el 42 % de las pacientes y reduce la prescripción de QT en aproximadamente un 18,5 % de los casos. Las evaluaciones económicas realizadas señalan que la incorporación de los test genómicos en el algoritmo del tratamiento de las pacientes genera considerables ahorros y resulta coste-efectivo tanto desde la perspectiva del SERMAS como de la sociedad en su conjunto.

5.1 COMPARACIÓN DE LOS DATOS DEMOGRÁFICOS CON LOS DE LOS PRINCIPALES ESTUDIOS DE VALIDACIÓN CLÍNICA DE LOS TEST GENÓMICOS ONCOTYPE DX® Y MAMMAPRINT®

Dado que en este estudio se podía solicitar tanto Oncotype Dx® como MammaPrint® indistintamente, a continuación, se analizan por separado las características

demográficas de los dos grupos de pacientes comparándolas con las de los principales estudios de validación de ambas plataformas genómicas.

En el primer estudio de validación clínica del test genómico Oncotype Dx® la asociación entre el RS y el riesgo de recaída a distancia fue analizado en una muestra retrospectiva de 668 mujeres con CM con ganglios negativos y RE positivos, tratadas con tamoxifeno e incluidas en el ensayo clínico B-14 del National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP)⁽³⁴⁾. La distribución de las pacientes en función del resultado del RS es similar a la de nuestro trabajo: En el estudio de validación más de la mitad (51 %) de las pacientes tenía un RS de bajo riesgo frente al 54 % encontrado en nuestra serie. No obstante, existen diferencias significativas en el tamaño tumoral. Mientras que en el estudio de validación un 62 % de los tumores tenía un tamaño igual o inferior a los 2 cm en nuestro estudio esta proporción se eleva al 77 %. El motivo por el que la proporción de tumores de menor tamaño es superior en nuestro trabajo refleja la tendencia actual de diagnóstico del CM en estadios cada vez más precoces gracias al éxito de los programas de cribado. Además, el hecho de que la mayoría de los tumores analizados se correspondan con un estadio pT1 está en consonancia con la idea de que la biología del CM es heterogénea y por lo tanto el riesgo de recaída de tumores de pequeño tamaño no debe despreciarse⁽¹²⁸⁾.

El estudio de validación clínica del test genómico MammaPrint® se realizó en una muestra retrospectiva de 295 mujeres con características clínicas muy distintas: Edad menor o igual a 52 años, tumores de menos de 5 cm con RE y ganglios tanto positivos como negativos y tratadas de manera heterogénea⁽³¹⁾. Por este motivo comparar los datos demográficos de nuestra serie seleccionada de pacientes con los del estudio de validación carece de sentido. Sin embargo, podemos señalar alguna similitud entre ambos: al igual que en el estudio de validación todos los tumores de nuestra muestra tenían un tamaño inferior a los 5 cm y, aunque la mayoría de las enfermas no presentaba invasión ganglionar al diagnóstico, se hallaron micrometástasis en el 22 % de los casos.

5.2 ESTUDIOS DE UTILIDAD CLÍNICA DE ONCOTYPE DX® Y MAMMAPRINT®

En este trabajo, realizado en una muestra prospectiva de 907 mujeres, se pretendía

estudiar el impacto clínico que tienen los test genómicos Oncotype Dx® y MammaPrint® frente a los parámetros clínico-patológicos clásicos en las decisiones del tratamiento adyuvante del CM HER2 negativo, con RE positivos y ganglios negativos. Nuestros resultados demuestran que los test genómicos influyen significativamente en la decisión final de tratamiento modificando la recomendación inicial en el 42 % (386 de 907) de los casos. Además, es importante señalar que la dirección del cambio se mantuvo coherente con el resultado de la prueba. En este estudio el cambio en la recomendación de tratamiento de QHT a HT afectó al 30 % de las enfermas y el cambio de HT a QHT al 12 % restante. El hecho de que la mayor parte de los cambios hayan sido de QHT a HT tiene que ver con que inicialmente se recomendó tratamiento con QT a más de la mitad (56 %) de las enfermas y tras realizar el test genómico un 54 % de las pacientes fueron clasificadas dentro del grupo de bajo riesgo de recaída.

Desde la publicación de los grandes estudios de validación de Oncotype Dx® y de MammaPrint® numerosos estudios han tratado de valorar el impacto clínico que tienen estas plataformas genómicas en la decisión del tratamiento adyuvante del CM precoz⁽⁵³⁻⁸³⁾.

La selección de estos estudios se ha llevado a cabo mediante la revisión sistemática de la literatura utilizando PubMed y las bases de datos del American Society of Clinical Oncology (ASCO), del European Society of Medical Oncology (ESMO) y del Simposio en cáncer de mama de San Antonio (SABCS). Entre los parámetros de búsqueda se incluyeron los términos: Oncotype, 21-gene, MammaPrint, 70-gene, breast y chemotherapy, adjuvant. La búsqueda se limitó a los estudios publicados entre 2007 y 2015. De entre los estudios encontrados se han seleccionado únicamente aquellos que presentan información acerca de la proporción de pacientes tratadas con QT antes y después del test genómico o de la proporción de cambios en la recomendación de tratamiento tras disponer del resultado del test. Los estudios incluidos contienen datos recogidos tanto de forma retrospectiva como prospectiva y comparan la decisión de tratamiento tras el test con recomendaciones realizadas en base a guías clínicas, a los índices clínico-patológicos clásicos o a supuestos teóricos.

De acuerdo con estos criterios se han seleccionado un total de 37 publicaciones (10 abstracts y 27 artículos). La utilidad clínica de Oncotype Dx® se analiza en 32 de los 37

artículos y la de MammaPrint® en los 5 restantes. Veintiún estudios fueron realizados en Estados Unidos (EEUU) (20 Oncotype Dx®, 1 MammaPrint®); 9 en Europa (5 Oncotype Dx® [1 España, 1 Francia, 1 Alemania, 1 Inglaterra y 1 Turquía] y 3 MammaPrint® [1 en Holanda, 1 Italia, 1 en Holanda, Bélgica, Italia y España]); 2 en Canadá (Oncotype Dx®); 2 en Israel (Oncotype Dx®); 1 en Japón (Oncotype Dx®); 1 en Australia (Oncotype Dx®) y 1 en México (Oncotype Dx®). En las publicaciones de Oncotype Dx® la media del tamaño muestral es de 264 y en el caso de MammaPrint® de 242. Todos los estudios incluyeron pacientes con RE positivos y ganglios negativos.

Tres estudios incluyen pacientes con RE tanto positivos como negativos y en 12 estudios se incluyen enfermas con ganglios positivos. De los 23 estudios en los que se documentó el estado de HER2, 8 incluyen pacientes HER2 positivas.

En las tablas 21 y 22 se resumen las principales características de estas publicaciones.

Tabla 21. Descripción de los estudios de utilidad clínica realizados con el test genómicos MammaPrint®.						
Estudio (Año)	País	Tamaño Muestra	RE	N	HER2	Fuente de datos
			(+/–)			
Prospectivos						
Bueno de Mesquita et al. (2007) ⁴¹	Holanda	427	+/-	-	+/-	Rec. tto. según guías clínicas frente a rec. tto. postest
Exner et al. (2014) ⁸⁹	Austria	75	-	+/-	+/-	Rec. tto. según índices clínico-patológicos/guías frente a rec. tto. postest
Cusumano et al. (2014) ⁹⁰	Europa	453	+/-	+/-	+/-	Rec. tto. pretest frente a las postest
Retrospectivo						
Birghin et al. (2010) ⁸⁷	Israel	12	+	+/-	-	Rec. tto. según guías clínicas frente a rec. tto. postest
Modelo						
Chen et al. (2010) ⁸⁸	EEUU	NA	+/-	-	NA	Rec. tto. mediante un modelo de decisión que compara AOL frente al test

Abreviaturas: HER2, Human epidermal growth factor receptor 2; N, invasión ganglionar; RE, receptores de estrógenos; Rec., recomendación; tto., tratamiento.

Tabla 22. Descripción de los estudios de utilidad clínica realizados con el test genómicos Oncotype Dx®.

Estudio (Año)	País	Tamaño Muestra	RE	N	HER2	Fuente de datos
			(+/-)			
Prospectivos						
Henry et al. (2009) ⁵⁹	EEUU	29	+	-	-	Rec. tto. pretest frente a posttest
S.Lo et al. (2010) ⁶¹	EEUU	89	+	-	+/-	Rec. tto. pretest frente a posttest
Yamauchi et al. (2011) ⁷⁹	Japón	90	+	+/-	NA	Rec. tto. pretest frente a posttest
De Boer et al. (2011) ⁸⁰	Australia	84	+	+/-	-	Rec. tto. pretest frente a posttest
Albanell at al. (2012) ⁷⁶	España	107	+	-	-	Rec. tto. pretest frente a posttest
Gligorov et al. (2012) ⁷⁴	Francia	92	+	-	-	Rec. tto. pretest frente a posttest
Gerson et al. (2012) ⁷⁸	Méjico	36	+	+/-	-	Rec. tto. pretest frente a posttest
Vacirca et al. (2013) ⁷¹	EEUU	803	+	NA	NA	Rec. tto. pretest frente a posttest
Eiermann et al. (2013) ⁷³	Alemania	366	+	+/-	-	Rec. tto. pretest frente a posttest
Holt et al. (2013) ⁷⁵	Inglaterra	142	+	-	+/-	Rec. tto. pretest frente a posttest
Davidson et al. (2013) ⁸¹	Canadá	150	+	-	-	Rec. tto. pretest frente a posttest
Levine et al. (2014) ⁸²	Canadá	977	+	-	-	Rec. tto. pretest frente a posttest
Ozmen et al. (2015) ⁷⁷	Turquía	165	+	-	-	Rec. tto. pretest frente a posttest
Retrospectivos						
Erb et al. (2007) ⁵³	EEUU	129	+	-	NA	Rec. tto. en controles históricos sin test frente a rec. tto. posttest
Liang et al.(2007) ⁵⁴	EEUU	260	NA	NA	NA	Rec. tto. en controles sin test frente a rec. tto. posttest
Oratz et al. (2007) ⁵⁵	EEUU	68	+	-	NA	Rec. tto. pretest frente a posttest
Rayhanabad et al. (2008) ⁵⁶	EEUU	58	+	-	NA	Rec. tto. según guías clínicas frente a rec. tto. posttest
Thanasoulis at al. (2008) ⁵⁷	EEUU	78	+	-	NA	Rec. tto. según práctica habitual frente a rec. tto. posttest
Asad et al. (2008) ⁵⁸	EEUU	85	+	-	+/-	Rec. tto. según guías clínicas frente a rec. tto. posttest
Gregg at al. (2009) ⁶⁰	EEUU	244	+	-	+/-	Rec. tto. en controles sin test frente a rec. tto. posttest
Kamal at al. (2011) ⁶²	EEUU	186	+	-	+/-	Rec. tto. según la creación de supuestos
Oratz et al. (2011) ⁶³	EEUU	138	+	+	NA	Rec. tto. según práctica habitual frente a rec. tto. posttest
Hass et al. (2011) ⁶⁴	EEUU	138	+/-	+/-	+/-	Rec. tto. en controles sin test frente a rec. tto. posttest
Joh et al. (2011) ⁶⁵	EEUU	154	NA	NA	NA	Rec. tto. según la creación de supuestos
Ademuyiwa et al. (2011) ⁶⁶	EEUU	276	+	-	-	Rec. tto. según práctica habitual frente a rec. tto. posttest
Geffen et al. (2011) ⁸³	Israel	135	+	+/-	-	Rec. tto. según práctica habitual frente a rec. tto. Posttest
Partin et al. (2009) ⁶⁷	EEUU	169	+	-	NA	Rec. tto. según índices clinico-patológicos/guías frente a rec. tto. posttest
Scheneider et al. (2012) ⁶⁹	EEUU	89	+	-	NA	Rec. tto. pretest frente a posttest
Hasset et al. (2012) ⁷⁰	EEUU	1505	+/-	+/-	+/-	Rec. tto. en controles sin test frente a rec. tto. posttest.
Nguyen et al. (2014) ⁷²	EEUU	367	+	+/-	+	Rec. tto. según índices clinico-patológicos frente a rec. tto. posttest

Abreviaturas: HER2, Human epidermal growth factor receptor 2; N, invasión ganglionar; RE, receptores de estrógenos; Rec., recomendación; tto., tratamiento.

Estudio (Año)	País	Tamaño Muestra	RE	N	HER2	Fuente de datos
			(+/ -)			
Modelos						
Klang et al. (2010) ¹⁹	Israel	313	+	-	NA	Rec. tto. pretest frente a posttest
Hornberger et al. (2011) ⁶⁸	EEUU	925	+	-	NA	Rec. tto. mediante un modelo de decisión

Abreviaturas: HER2, Human epidermal growth factor receptor 2; N, invasión ganglionar; RE, receptores de estrógenos; Rec., recomendación; tto., tratamiento.

El análisis conjunto de los 37 estudios demuestra que el resultado de los test genómicos modifica la decisión final de tratamiento en el 33,3 % de los casos reduciendo la prescripción de QT en un 17 % (Tabla 23 y 24). Los resultados de nuestro trabajo son coherentes con los estudios anteriores, aunque hay que puntualizar que la probabilidad de cambio en la recomendación de tratamiento del 42 % hallada en nuestra serie es ligeramente superior a la estimación del 33 % del resto de estudios.

Existen distintos motivos para explicar esta diferencia. En primer lugar, hay que tener en cuenta que todas las publicaciones seleccionadas analizan la utilidad clínica de Oncotype Dx® y MammaPrint® por separado. No se ha encontrado ningún estudio en la literatura que valore ambos test genómicos de forma conjunta. A esto hay que añadir que 32 de los 37 estudios hacen referencia sólo a Oncotype Dx®. Por otro lado, todas las pacientes de nuestra muestra fueron reclutadas de forma prospectiva y comparten unas características clínicas comunes. Sin embargo, el análisis de la mayoría de los estudios seleccionados se realizó de forma retrospectiva incluyendo a pacientes con una variedad muy heterogénea de tumores. Por último, hay que considerar el tamaño muestral. Los estudios realizados con un número reducido de pacientes pueden infra estimar la utilidad clínica de los test genómicos. Nuestra serie, con un total de 907 pacientes analizadas, es hasta la fecha una de las más grandes disponibles. Si de los 37 estudios publicados se analizan únicamente aquellos con más de 400 pacientes (Hasset et al.⁽⁷⁰⁾, Levine et al.⁽⁸²⁾, Hornberger et al.⁽⁶⁸⁾ y Cusumano et al.⁽⁹⁰⁾) se comprueba que la probabilidad de cambio en la recomendación de tratamiento tras el test se eleva hasta alcanzar la cifra exacta de 42 %.

Tabla 23. Recomendación de QHT adyuvante antes y después de la realización de MammaPrint®. Resumen de estudios.

Estudio (Año)	Total pacientes	QHT pretest (%)	QHT posttest (%)	Diferencia (%)	% cambios tto.
Bueno de Mesquita et al. (2007) ⁴¹	427	43,6	47,3	3,8	NA
Birghin et al. (2010) ⁸⁷	12	NA	NA	NA	11
Chen et al. (2010) ⁸⁸	NA	NA	NA	NA	28,8
Exner et al. (2014) ⁸⁹	75	NA	NA	NA	18,6
Cusumano et al. (2014) ⁹⁰	453	52	50,5	-1,5	32

Abreviaturas: QHT, quimio-hormonoterapia; tto., tratamiento.

Tabla 24. Recomendación de QHT antes y después de la realización de Oncotype Dx®. Resumen de estudios.

Estudio (Año)	Total pacientes	QHT pretest (%)	QHT posttest (%)	Diferencia (%)	% cambios tto.
Erb et al. (2007) ⁵³	129	42	27,7	-14,3	NA
Oratz et al. (2007) ⁵⁵	68	48,5	32,3	-16,2	21
Rayhanabad et al. (2008) ⁵⁶	58	72	53,4	-18,6	26
Thanasoulis et al. (2008) ⁵⁷	78	48,7	12,8	-35,9	41
Asad et al. (2008) ⁵⁸	85	74	38	-36	44
Gregg et al. (2009) ⁶⁰	244	44,8	27,6	-17,2	32
Henry et al. (2009) ⁵⁹	29	45	28	-17	NA
S.Lo et al. (2010) ⁶¹	89	47	25,8	-21,2	31,5
Klang et al. (2010) ¹⁹	313	56	28	-28	40
Kamal et al. (2011) ⁶²	186	25,3	22,6	-2,7	18,8
Oratz et al. (2011) ⁶⁵	138	NA	NA	NA	51
Joh et al. (2011) ⁶⁶	154	43,7	35,1	-8,6	24,9
Ademuyiwa et al. (2011) ⁵⁷	276	45,3	32	-13,3	38
Geffen et al. (2011) ⁸³	135	47	36	-11	25
Partin et al. (2011) ⁶⁷	169	59	26	-33	40
Yamauchi et al. (2011) ⁷⁹	90	NA	NA	NA	27-74
De Boer et al. (2011) ⁸⁰	84	40	36	-4	24
Hornberger et al. (2011) ⁶⁸	925	NA	27	NA	26,8
Albanell et al. (2012) ⁷⁶	107	61	26	-35	32
Gligorov et al. (2012) ⁷⁴	92	54,7	32,9	-21,8	NA
Gerson et al. (2012) ⁷⁸	36	36	27	-9	32
Schneider et al. (2012) ⁶⁹	89	49	26	-23	33,6
Hasset et al. (2012) ⁷⁰	1505	58,3	25	-33,3	57,2
Eiermann et al. (2013) ⁷³	366	57,1	46,2	-10,9	33
Holt et al. (2013) ⁷⁵	142	40	30,2	-9,8	27
Davidson et al. (2013) ⁸¹	150	41	31	-10	30
Levine et al. (2014) ⁸²	977	NA	NA	NA	52
Ozmen et al. (2015) ⁷⁷	165	56	35	-21	33

Abreviaturas: QHT, quimio-hormonoterapia; tto., tratamiento.

El análisis de los estudios en los que se registran los cambios en la dirección de tratamiento confirman los resultados de nuestro trabajo. El cambio en la recomendación de QHT a HT se produjo en el 30 % de las pacientes y al contrario en un 11 %, resultados idénticos al 30 % y al 12 % encontrado en nuestra serie (Tablas 25 y 26).

Tabla 25. Modificación en la recomendación de tratamiento tras la realización de MammaPrint®. Resumen de estudios.

Estudio (Año)	Total de pacientes	QHT a HT (%)	HT a QHT (%)
Exner et al. (2014) ⁸⁹	75	13,3	5,3
Cusumano et al. (2014) ⁹⁰	453	16,6	15

Abreviaturas: HT, hormonoterapia; QHT, quimio-hormonoterapia.

Tabla 26. Modificación en la recomendación de tratamiento tras la realización de Oncotype Dx®. Resumen de estudios.

Estudio (Año)	Total de pacientes	QHT a HT (%)	HT a QHT (%)
Oratz et al. (2007) ⁶⁵	68	50	50
Asad et al. (2008) ⁵⁸	85	38,9	4,7
Henry et al. (2009) ⁵⁹	29	24,1	6,9
S.Lo et al. (2010) ⁶¹	89	22,5	9
Oratz et al. (2011) ⁶⁵	138	33	9
Schneider et al. (2012) ⁶⁹	89	39	4,5
Albanell et al. (2012) ⁷⁶	107	21	11
Gligorov et al. (2012) ⁷⁴	92	28,2	5,4
Eiermann et al. (2013) ⁷³	366	21,6	10,6
Holt et al. (2013) ⁷⁵	142	26	12
Klang et al. (2010) ¹⁹	313	28,5	NA
Yamauchi et al. (2011) ⁷⁹	90	36,7	3,3
Ozmen et al. (2015) ⁷⁷	165	48	NA
De Boer et al. (2011) ⁸⁰	84	35,2	16
Gerson et al. (2012) ⁷⁸	36	25	NA
Davidson et al. (2013) ⁸¹	150	20	10
Levine et al. (2014) ⁸²	977	37	15

Abreviaturas: HT, hormonoterapia; QHT, quimio-hormonoterapia.

Valor medio de la proporción de cambios de tratamiento tras disponer del resultado de los test genómicos **33,3 %**
Total de pacientes **7073**

Valor medio de la proporción de quimioterapias ahorradas tras disponer del resultado de los test genómicos **17 %**
Total, de pacientes **5487**

5.3 ESTUDIOS DE UTILIDAD CLÍNICA DE LOS TEST GENÓMICOS REALIZADOS EN ESPAÑA

Dentro del territorio español, 4 comunidades autónomas, Cataluña, Madrid, Valencia y el País Vasco, incorporaron entre los años 2012 y 2013 la financiación de las plataformas genómicas con cargo a la Seguridad Social. Sin embargo, hasta la fecha, el único estudio de utilidad clínica publicado en nuestro país es el de Albanell et al. en el año 2012⁽⁷⁶⁾. No obstante, disponemos de información procedente de otros grupos que han comunicado su experiencia en congresos nacionales⁽¹²⁹⁻¹³⁴⁾.

De los 7 estudios analizados, 3 utilizaron Oncotype Dx®, 2 MammaPrint®, 1 MammaPrint® y Prosigna® y 1 Oncotype Dx®, MammaPrint® y Prosigna®. Cuatro estudios se realizaron en hospitales del norte de España (Institut Català de Oncologia en Barcelona, Hospital Universitario Arnau de Villanova en Lleida, Hospital Universitario del Marqués de Valdecilla en Santander y Hospital Universitario de Donostia en San Sebastián); 1 en el Hospital de Salamanca y 1 en el Hospital Universitario de Córdoba. El estudio de Albanell et al.⁽⁷⁶⁾ se realizó en pacientes procedentes de los centros asociados a GEICAM. El tamaño medio de la muestra fue de 90 pacientes. Todos los estudios incluyeron pacientes con CM HER2 negativo, con RE positivos y ganglios negativos o con micrometástasis. Sólo un estudio incluyó pacientes con ganglios positivos. Las características demográficas de las pacientes de nuestra serie coinciden con las del resto de estudios, aunque hay que destacar que el tamaño de nuestra muestra es muy superior al de cualquiera de los demás trabajos.

El análisis conjunto de los 7 estudios demuestra que los test genómicos modifican la decisión final de tratamiento en el 39,5 % de los casos reduciendo la prescripción de QT en un 32 %. La recomendación de QHT pre-test cambió a HT post-test en el 34 % de las pacientes y de HT pre-test a QHT post-test en el 10 %. Los resultados de nuestro trabajo son muy similares. La razón por la cual los resultados de los estudios realizados en España son más parecidos a los de nuestro trabajo que los del resto de estudios internacionales tiene que ver con las características clínicas de las pacientes incluidas. La mayoría de los estudios realizados en nuestro país incluyen enfermas con CM HER2 negativo, con RE positivos y ganglios negativos o con micrometástasis, parámetros que coinciden con los de las pacientes de nuestra serie.

La tabla 27 se resume las características de todos los estudios.

Tabla 27. Estudios de utilidad clínica de los test genómicos realizados en España.

Estudio	Centro	Test genómico	Total pacientes	N (+/-)	QHT pretest (%)	QHT posttest (%)	Diferencia (%)	QHT a HT (%)	HT a QHT (%)	% cambios tto.
<i>Albanell et al.⁷⁶</i>	Asociados a GEICAM	Oncotype®	107	N	61	23	-35	21	11	32
<i>Rullán et al.¹²⁹</i>	Institut Catala de Oncología (Barcelona)	MammaPrint®	129	N/P	92,2	34,1	-58,1	NA	NA	NA
<i>Moreno et al.¹³⁴</i>	H. U. de Córdoba	MammaPrint® Prosigna®	65	N/m ic	43	32,3	-10,7	20	9,2	25
<i>Gasol et al.¹³⁰</i>	H. U. Arnau de Villanova de Lleida	Oncotype Dx®	148	N/P	73,2	19,9	-53,3	NA	NA	NA
<i>Lozano et al.¹³³</i>	H. U. de Salamanca	Oncotype Dx® MammaPrint® Prosigna®	24	N/m ic	67	29	-38	45,6	8,4	54
<i>Jimeno et al.¹³²</i>	H. U. del Marqués de Valdecilla (Santander)	MammaPrint®	24	N/m ic	37,5	25	-12,5	25	12,5	37,5
<i>Álvarez et al.¹³¹</i>	H. U. de Donostia	Oncotype®	131	N/m ic	82,4	64,1	-18,3	58	8,7	49

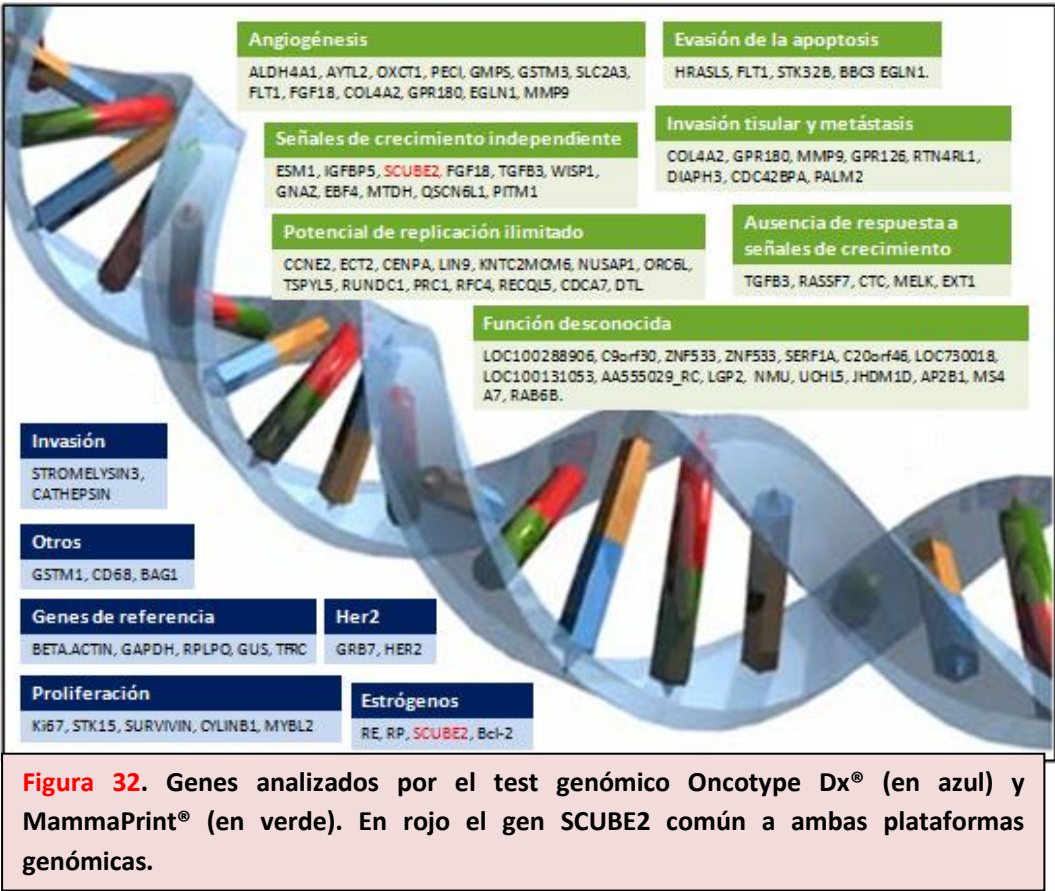
Abreviaturas: N, invasión ganglionar; QHT, quimio-hormonoterapia; HT, hormonoterapia; H., hospital; U., universitario; Nmic, micrometástasis ganglionares.

5.4 DIFERENCIAS ENTRE LOS TEST GENÓMICOS ONCOTYPE DX® Y MAMMAPRINT®

Las plataformas genómicas Oncotype Dx® y MammaPrint® han sido diseñadas con un mismo objetivo: Estimar el riesgo de recaída a distancia del CM inicial en estadio precoz. Aun así, existen algunas diferencias entre ambas pruebas que se detallan de forma pormenorizada a continuación.

En lo referente a la técnica, Oncotype Dx® analiza la expresión de 21 genes (16 genes relacionados con el cáncer y 5 de referencia) mediante la tecnología RT-PCR. MammaPrint® analiza la expresión de 70 genes relacionados con el cáncer mediante microarrays. Ambas pruebas sólo tienen en común la expresión de un gen (SCUBE2)⁽¹³⁵⁾. Aunque el hecho de que ambas plataformas genómicas sólo tengan un gen en común pueda parecer sorprendente, esto es una característica habitual del complejo análisis de la expresión génica en el que se analizan al mismo tiempo un gran número de variables altamente correlacionadas. La selección de distintas

combinaciones de estas variables puede utilizarse para elaborar modelos de predicción muy similares⁽²²⁾. (Figura 32).



En cuanto a las muestras necesarias para el análisis genético, Oncotype Dx® utiliza tejido FFPE mientras que MammaPrint® fue inicialmente validado para muestras de tejido tumoral en fresco. Las limitaciones que en la práctica clínica habitual conlleva la necesidad de disponer de tejido tumoral fresco han conducido al desarrollo del test genómico MammaPrint® en FFPE. Un estudio llevado a cabo por científicos de la universidad de Turín demostró que MammaPrint®-FFPE tiene un desempeño muy similar a MammaPrint®-Fresh con una precisión del 97,3 % y una reproducibilidad del 97,8 %⁽²⁸⁾. En lo referente a la cantidad de muestra necesaria para la realización del test genómico, Oncotype Dx® precisa de entre 35 a 65 micras de tejido tumoral mientras que para la realización de MammaPrint® la muestra debe contener al menos un 30 % de células tumorales infiltrantes. En nuestro trabajo todas las muestras se analizaron sobre tejido FFPE. Treinta y seis muestras no pudieron ser analizadas al no disponer de una cantidad suficiente de tumor y en 32 de los 36 casos el test genómico que se solicitó fue MammaPrint®. Aunque no existe una razón específica para explicar

estas diferencias, el hecho de que MammaPrint® fuera inicialmente validada para tejido en fresco y en un segundo tiempo se desarrollara la prueba para muestras FFPE podría explicar estas diferencias. También hay que tener en cuenta la tecnología que emplea cada uno de los test genómicos en el análisis de la expresión génica: en este sentido es probable que la cantidad de muestra tumoral necesaria para el análisis de microarrays en los que se basa MammaPrint® sea superior a la que se precisa para la consecución de la RT-PCR de Oncotype Dx®. Por último, es importante destacar que cuando se puso en marcha el programa PREGECAM muchos de los tumores de mama que fueron enviados para la realización del test MammaPrint® no pudieron ser analizados por fallos en la selección de la muestra del tumor. Tras la mejora introducida en los protocolos estas incidencias quedaron resueltas. Este hecho encaja con los datos recogidos en este trabajo. De las 29 muestras que no pudieron ser analizadas con MammaPrint® 13 (44,8 %) corresponden al año 2012, año en el que se puso en marcha el proyecto PREGECAM, 10 (34,5 %) al año 2013 y las 6 restantes (20,7 %) al año 2014.

La población de pacientes a la que van enfocados estos test es distinta. Oncotype Dx® está destinado para su uso en mujeres diagnosticadas de CM estadio I/II, HER2 negativo, con RE positivos y sin invasión ganglionar o con 1 a 3 ganglios positivos⁽³⁴⁻³⁸⁾. MammaPrint®, por su parte, está aprobado para su utilización en mujeres con CM de tamaño inferior a los 5 cm, estadio I/II, con HER2 y RE tanto positivos como negativos y sin invasión ganglionar^(31,40-45,136). Las características clínicas de todas las pacientes incluidas en nuestra serie se ajustan más a las del test genómico Oncotype Dx®. Si tenemos en cuenta que la recomendación actual de tratamiento en pacientes con tumores HER2 positivos o con RE negativos es la QT, no tiene sentido solicitar un test genómico cuyo fin último es, precisamente, ayudar al clínico a decidir si debe o no añadir QT al tratamiento hormonal.

La interpretación de los resultados del test es más sencilla en el caso de MammaPrint® porque calcula una puntuación de recaída que se expresa de manera dicotómica en términos de bajo o alto riesgo. En el caso de Oncotype Dx® la variable resultado es continua e incluye un grupo de riesgo intermedio en el que el beneficio del tratamiento con QT no está claro⁽¹³⁷⁾.

Hasta la fecha no se ha realizado ningún estudio que compare directamente la utilidad clínica de Oncotype Dx® y de MammaPrint®. Nuestro registro es el primero en el que se incluyen ambos test. Con Oncotype Dx® la proporción global de cambios en la recomendación de tratamiento resultó ser del 44,5 % y con MammaPrint® del 40,7 % (diferencia no significativa). Sin embargo, el análisis por separado de la dirección del cambio demostró que la probabilidad de cambio de QHT a HT es 1,2 veces superior con el test Oncotype DX® (34,5 % vs 26,8 %) mientras que el cambio de HT a QHT es similar para ambos test (10 % vs 13,9 %). Aunque estos resultados indican que Oncotype Dx® reduce en mayor medida la prescripción de QT innecesaria antes de sacar conclusiones precipitadas, es necesario llevar a cabo más estudios que comparen directamente el impacto clínico de ambos test en las decisiones del tratamiento adyuvante del CM.

De acuerdo con una reciente publicación, el síndrome metabólico podría sesgar el resultado del RS de Oncotype Dx®. Se denomina síndrome metabólico a la conjunción de varios factores de riesgo entre los que se consideran la obesidad abdominal, la dislipemia, la elevación de la presión arterial y de la glucemia, que aumentan la probabilidad de padecer una enfermedad cardiovascular o diabetes mellitus. Su prevalencia ha aumentando en nuestro país en los últimos años. En las mujeres con CM y RS de riesgo bajo o intermedio, el síndrome metabólico aumenta el riesgo de recaída independientes del resultado de Oncotype Dx®⁽¹³⁸⁾.

Por último, comentar un hallazgo cuanto menos preocupante que invita a reflexionar sobre la validación de los test genómicos. Se han publicado varios estudios en los que las pruebas Oncotype Dx® y MammaPrint® se han realizado en el mismo grupo de pacientes. Los resultados indican que estos test clasifican a una gran proporción de pacientes en grupos de riesgo distintos lo cual afecta a la decisión final de tratamiento⁽¹³⁹⁻¹⁴¹⁾. El motivo de esta incongruencia se entiende teniendo en cuenta el desarrollo de los test. MammaPrint® fue diseñado para estimar el riesgo de recaída del CM antes de iniciar un tratamiento sistémico con QT y/o HT, mientras que Oncotype Dx® fue validado en pacientes tratadas con tamoxifeno. Esto implica que la estimación del riesgo calculada por Oncotype Dx® sólo es válida a partir de los 5 años de tratamiento.

Las diferencias señaladas entre las plataformas genómicas Oncotype Dx® y MammaPrint® ponen de manifiesto que la solicitud de estas pruebas debe realizarse siempre con cautela teniendo en cuenta una serie de criterios fundamentales para realizar una elección adecuada en cada paciente⁽¹⁴²⁾ (Tabla 28).

Tabla 28. Lista de verificación previa a la solicitud de un test de predicción genómica.

Criterio	Pregunta a realizar	Respuestas ejemplo
Método y control de calidad	¿Hay disponibles datos o estudios que aseguren la calidad de la prueba?	Aprobación regulatoria en guías internacionales (ASCO, NCCN..)
Factibilidad en la clínica	¿Se puede analizar las muestras de tumor siguiendo las condiciones previamente validadas?	Grado de accesibilidad a un laboratorio de análisis central.
Validación clínica	¿Existe evidencia grado I o II?	Número suficiente de estudios prospectivos y retrospectivos.
Evidencia disponible	¿Se han realizado ensayos prospectivos que confirmen la utilidad clínica?	Número de ensayos prospectivos
Impacto clínico	¿En qué población de enfermas? ¿Qué dudas clínicas quedarán resueltas?	RE +; N +/-.... Selección de pacientes candidatas a recibir QT
Coste-efectividad	¿Podemos permitirnos el test en nuestro medio?	Políticas de reembolso

Abreviaturas: ASCO, American Society of Clinical Oncology; NCCN, National Comprehensive Cancer Network; RE, receptores de estrógeno; N, afectación ganglionar.

5.5 GRUPO DE PACIENTES DE RIESGO INTERMEDIO DE ONCOTYPE DX®

Entre un 38 y un 67 % de las pacientes a las que se les realiza Oncotype Dx® obtiene un RS de riesgo intermedio^(19,61,83). El pronóstico de las pacientes con RS intermedio es controvertido. Aunque es probable que estas enfermas no se beneficien del tratamiento adyuvante con QT, la respuesta a esta cuestión ha motivado la realización del ensayo clínico TAILORx que finalizó recientemente el reclutamiento de pacientes y se encuentra actualmente en proceso de seguimiento⁽⁵¹⁾. En este estudio se aleatoriza a las pacientes con RS de riesgo intermedio (11-25) a recibir QHT combinada o HT exclusiva.

En este registro los oncólogos se han mostrado reticentes a omitir el tratamiento con QT en el grupo de pacientes con un RS de riesgo intermedio: De las 110 pacientes a las que se les recomendó QHT antes de test, sólo a 25 (23 %) se les aconsejó realizar un

tratamiento hormonal exclusivo tras el test. Sin embargo, de entre las 58 pacientes a las que se les recomendó HT antes del test, a 38 (66 %) se les aconsejó el tratamiento con QHT tras el test. Globalmente la recomendación de tratamiento post-test se modificó en 63 (37,5 %) de las 168 enfermas con RS de riesgo intermedio.

En el estudio PROMIS (PRospective study Of MammaPrint in breast cancer patients with and Intermediate Score) se realizó el test genómico MammaPrint® a 840 mujeres con CM, RH + y ganglios positivos o negativos con un RS de riesgo intermedio definido por Oncotype Dx®. MammaPrint reclasificó a las 840 pacientes: 374 (45 %) al grupo de bajo riesgo de recaída y las 466 (55 %) restantes al grupo de alto riesgo. Esta reclasificación del riesgo de recaída modificó la recomendación final de tratamiento en 282 (34 %) pacientes. Teniendo en cuenta únicamente los factores clínico-patológicos y el valor del RS se habría infra-tratado al 49 % de las pacientes y sobre-tratado al 37 %⁽¹⁴³⁾.

Por otro lado, en un estudio retrospectivo que analizó el impacto del tratamiento con QT adyuvante en 957 mujeres con un RS de riesgo intermedio de valor comprendido entre 11-25, no se encontraron diferencias significativas en el intervalo libre de recaída, en el intervalo libre de metástasis ni en la supervivencia global entre el grupo de enfermas tratadas con QT frente a las pacientes que no recibieron este tratamiento⁽¹⁴⁴⁾.

Hasta disponer de los resultados del estudio TAILORx y con el objetivo de afinar en la decisión del tratamiento adyuvante de las pacientes con RS de riesgo intermedio, el valor pronóstico de los parámetros clínico-patológicos clásicos tiene especial interés⁽¹⁴⁵⁾. Un estudio recientemente publicado analizó la influencia de los factores clínico-patológicos y socioeconómicos en la recomendación del tratamiento adyuvante en 14,752 mujeres con CM y RS de riesgo intermedio. La edad temprana, la raza, el grado tumoral alto, la invasión linfovascular, la realización de una mastectomía, la indicación de radioterapia adyuvante, el tratamiento en unidades específicas de CM y la posesión de un seguro de salud privado se correlacionaron con la recomendación del tratamiento con QHT⁽¹⁴⁶⁾.

En nuestra serie la edad media de las pacientes a las se recomendó QHT tras el test resultó ser significativamente inferior a la de las enfermas que recibieron HT. No se encontraron diferencias en el índice de proliferación celular, ni en el grado o en el tamaño tumoral. En este grupo de pacientes, hubiese sido de gran utilidad haber podido disponer del valor real del RS ya que es probable que los oncólogos recomendaran QHT a las pacientes con RS de riesgo intermedio más próximo a 31 y HT en los casos con RS más próximos a 18.

5.6 UTILIDAD DE ONCOTYPE DX® EN LAS PACIENTES CON GANGLIOS POSITIVOS.

Múltiples estudios han demostrado que la utilización de Oncotype Dx® en pacientes con CM y ganglios negativos conduce a una reducción en la prescripción de tratamiento con QT. Aunque cada vez más oncólogos están solicitando el test en pacientes con ganglios positivos, hay pocos estudios que aborden la validez y la utilidad de Oncotype Dx® en estas enfermas.

Actualmente las guías de manejo del CM recomiendan el uso de QT en todas las pacientes con CM y ganglios positivos⁽¹¹⁻¹⁴⁾. No obstante, un análisis retrospectivo de 367 pacientes incluidas en el estudio 8814 del Southwest Oncology Group (SWOG) reportó que las pacientes con CM y ganglios positivos con un RS de bajo riesgo no se benefician del tratamiento con QT (HR 1,02, 95 % CI 0,54 - 1,93). Sin embargo, en las pacientes de alto riesgo la administración de QT mejoró significativamente la supervivencia libre de progresión (SLP) (HR 0,59, 95 % CI 0,35 - 1,01)⁽³⁷⁾. Del mismo modo, un análisis retrospectivo de 1231 pacientes del estudio Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination (ATAC) identificó el RS como un factor pronóstico de recaída independiente en las pacientes con ganglios positivos (P = 0,002), lo que llevó a los autores a concluir que Oncotype Dx® es una herramienta útil para predecir el riesgo de recaída a distancia de las pacientes con CM y ganglios tanto negativos como positivos⁽³⁸⁾. En el mismo sentido, el análisis de una cohorte de 465 pacientes del estudio ECOG 2197 mostró que el RS fue predictivo de respuesta independientemente de la afectación ganglionar (P < 0,001)⁽³⁹⁾.

De los 32 estudios de utilidad clínica de Oncotype Dx® publicados en la literatura, 11 incluyen pacientes con ganglios positivos (Tabla 29). En conjunto, la proporción de

cambios en la recomendación de tratamiento tras disponer del resultado del test fue del 39 %, superior al de los estudios que sólo incluyeron pacientes con ganglios negativos (33 %). Esta diferencia se explica teniendo en cuenta que los oncólogos, siguiendo las indicaciones de las guías clínicas, recomiendan QT de inicio a casi todas las pacientes con ganglios positivos de tal manera que tras la realización de Oncotype Dx® habrá un mayor número de pacientes elegibles para la eliminación del tratamiento con QT.

Tabla 29. Estudios de utilidad clínica de Oncotype Dx que incluyen pacientes con CM y ganglios positivos.

Estudio (Año)	País	Número total de pacientes	% cambios tto.
Yamauchi et al. (2011) ⁷⁹	Japón	90	71
De Boer et al. (2011) ⁸⁰	Australia	84	24
Gerson et al. (2012) ⁷⁸	Méjico	36	32
Eiermann et al. (2013) ⁷³	Alemania	366	33
Holt et al. (2013) ⁷⁵	Inglaterra	142	26,8
Ozmen et al. (2015) ⁷⁷	Turquía	165	33
Oratz et al. (2011) ⁶³	EEUU	138	51
Hass et al. (2011) ⁶⁴	EEUU	138	NA
Geffen et al. (2011) ⁸³	Israel	135	25
Hasset et al. (2012) ⁷⁰	EEUU	1505	57,2
Nguyen et al. (2014) ⁷²	EEUU	367	NA

Abreviaturas: CM, cáncer de mama; tto., tratamiento.

En nuestro registro de las 440 pacientes a las que se les realizó el test Oncotype Dx®, 76 (17,3 %) presentaban micrometástasis ganglionares. En este subgrupo de pacientes, la proporción de cambios en la recomendación de tratamiento fue del 47,3 % frente al 43,6 % en las enfermas con ganglios negativos. Aunque esta diferencia no alcanzó la significación estadística se repite el patrón de los estudios anteriores: El 86 % de los cambios registrados en las pacientes con micrometástasis ganglionares implicaron la eliminación del tratamiento con QT recomendado antes del test.

Actualmente la utilidad clínica de Oncotype Dx® en las pacientes con CM y ganglios positivos no está claramente definida. Probablemente el ensayo clínico RxPONDER (Rx

for Positive Node, Endocrine Responsive Breast Cancer), en fase actual de reclutamiento, ayude a aclarar esta cuestión. En este estudio se aleatoriza a las mujeres con CM HER2 negativo, RE positivos con 1 a 3 ganglios positivos a recibir un tratamiento combinado de QHT o un tratamiento hormonal exclusivo siempre en los casos en los que el resultado del RS sea igual o menor a 25⁽¹⁴⁷⁾.

5.7 ASOCIACIÓN DE LOS PARÁMETROS CLÍNICO-PATOLÓGICOS CON LA PROBABILIDAD DE CAMBIO DE TRATAMIENTO TRAS EL TEST GENÓMICO

Numerosos estudios han analizado la correlación existente entre los indicadores clínico-patológicos clásicos y el resultado del RS del test genómico Oncotype Dx®. La mayoría de los estudios concluyen que el índice de proliferación Ki67 elevado y la baja expresión del RP se asocian con un resultado del RS de alto riesgo de recaída^(66,148-150).

No obstante, otros trabajos refieren que el RS de alto riesgo se asocia con tumores de de tipo histológico ductal infiltrante, de alto grado, con baja expresión del RP y amplificación de HER2⁽¹⁵¹⁾. Dada la disparidad de estos resultados es necesario realizar más estudios que analicen la importancia individual que tiene cada uno de los parámetros clínico-patológicos cuando se utilizan en combinación con el RS en la toma de decisiones del tratamiento adyuvante del CM.

Un enfoque más interesante y más útil desde el punto de vista de la práctica clínica diaria consiste en analizar la asociación entre los parámetros clínico-patológicos clásicos y la probabilidad de cambio en la recomendación de tratamiento tras la realización del test genómico. A partir de estos resultados se podrían identificar factores predictores del cambio en la estrategia terapéutica con el fin de optimizar la selección de las pacientes candidatas a la realización de un test genómico reduciendo, de esta forma, los gastos asociados a la realización de este tipo de pruebas. Este tipo de análisis sólo se ha llevado a cabo en dos estudios en los que se utilizó el test genómico Oncotype Dx®. En la publicación de Albanell et al.⁽⁷⁶⁾ la expresión baja del RP se asoció significativamente con una mayor probabilidad de cambio de QHT a HT mientras que el grado tumoral alto y el índice de proliferación Ki67 elevado se asociaron significativamente con una mayor probabilidad de cambio de HT a QHT. De acuerdo con Holt et al.⁽⁷⁵⁾ las pacientes con tumores de bajo grado y alta expresión de RH o con tumores del alto grado y baja expresión de RH tienen mayor probabilidad de sufrir un cambio en la recomendación del tratamiento tras el test⁽⁷⁵⁾.

Nuestro registro es el primero en el que se ha realizado un análisis de este tipo incluyendo a pacientes con el test genómico MammaPrint®. En cualquier caso, los factores clínico-patológicos que se asociaron al cambio en la recomendación de tratamiento coinciden tras analizar la muestra global y la muestra separada de pacientes a las que se realizó Oncotype Dx® o MammaPrint®. En los tres casos las variables clínicas asociadas al cambio en la decisión terapéutica fueron el grado tumoral, el índice de proliferación celular Ki67 y la expresión del RP. De esta forma, a mayor grado tumoral, mayor índice de proliferación celular y menor expresión del RP mayor probabilidad de cambio de HT a QHT tras la realización del test genómico. Y, al contrario, a menor grado tumoral, a menor índice de proliferación celular Ki67 y a mayor expresión del RP, mayor probabilidad de QHT a HT.

Los resultados de nuestro trabajo coinciden con los descritos en los estudios anteriores. Los factores clínico-patológicos que mejor predicen el cambio en la recomendación de tratamiento tras la realización del test genómico son: el grado tumoral, el índice de proliferación celular y la expresión del RP. Estos resultados deben interpretarse con cautela ya que en la práctica clínica diaria la recomendación del tratamiento adyuvante del CM en estadio precoz se realiza en función de la valoración conjunta de todos los parámetros clínico-patológicos determinados al diagnóstico. En este sentido, la obtención de resultados más fiables y extrapolables a la práctica clínica habitual, conlleva el desarrollo de un modelo predictivo de regresión logística multivariante.

5.8 ESQUEMAS DE QUIMIOTERAPIA SELECCIONADOS POR LOS ONCÓLOGOS PARA EL TRATAMIENTO ADYUVANTE DEL CÁNCER DE MAMA

Hoy en día los esquemas de QT con antraciclinas son considerados estándar en el tratamiento adyuvante del CM. Sin embargo, el uso indiscriminado de estos fármacos es controvertido debido a sus efectos secundarios a largo plazo⁽¹⁵²⁾. La cardiotoxicidad tardía inducida por antraciclinas afecta al 1 % de las pacientes tras completar la adyuvancia. Aunque es poco frecuente, su incidencia aumenta conforme se incrementa la dosis y en presencia de otros factores de riesgo cardiovascular⁽¹⁵³⁾. Otro efecto adverso atribuido al uso de antraciclinas es el riesgo potencial de desarrollar neoplasias hematológicas. Aunque la incidencia no supera el 0,5-1 % la mortalidad es

muy elevada debido a que se asocian con alteraciones citogenéticas de mal pronóstico y suelen ser refractarias a tratamiento⁽¹⁵⁴⁾.

En este contexto, y en base al beneficio demostrado por los taxanos en el tratamiento del CM metastásico, se decidió analizar la actividad de estos fármacos como alternativa al uso de antraciclinas en el tratamiento adyuvante del CM. El estudio fase III USOR-9735 (United States Oncology Research) demostró la superioridad de la combinación de docetaxel y ciclofosfamida (TC) frente a adriamicina y ciclofosfamida (AC) en el tratamiento adyuvante de mujeres con CM HER2 negativo estableciendo la QT basada en taxanos como un nuevo estándar de tratamiento en estas pacientes⁽¹⁵⁵⁾.

Actualmente el uso de antraciclinas en el tratamiento adyuvante del CM está disminuyendo y en su lugar un creciente número de pacientes están siendo tratadas con esquemas de QT basados en taxanos⁽¹⁵⁶⁾. A pesar de esta tendencia, en nuestro estudio la mitad de las pacientes a las que se les recomendó un tratamiento con QT recibieron antraciclinas. Existen varias razones que podrían explicar por qué los oncólogos se mantienen cautos a la hora de prescribir un tratamiento con taxanos. En primer lugar, hay que tener en cuenta las diferencias en el perfil de toxicidad de ambos esquemas de tratamiento: aunque las antraciclinas pueden producir disfunción cardíaca y hemopatías malignas a largo plazo, el esquema TC produce más astenia y más neutropenia febril. Además, hasta la fecha, el estudio USOR-9735 es el único que sugiere que los taxanos son superiores a las antraciclinas en el tratamiento adyuvante del CM HER2 negativo⁽¹⁵⁵⁾. Este estudio cuenta con poco más de 1000 pacientes y utiliza como rama control de tratamiento el esquema AC que ha demostrado ser inferior a combinaciones de QT más modernas que incorporan tanto antraciclinas como taxanos⁽¹⁵⁷⁾.

Recientemente se ha presentado un estudio en el cual se analizan conjuntamente los resultados de 3 ensayos clínicos conocidos comúnmente como “ensayos ABC” (USOR 06090, NSABP B-461/USOR 07132 y NSABP B49)⁽¹⁵⁸⁾. Estos estudios compararon la administración de 6 ciclos de TC frente a distintas combinaciones de docetaxel, adriamicina y ciclofosfamida (TaxAC) en pacientes con CM HER2 negativo con RH positivos y negativos y con o sin afectación ganglionar (0, 1-3, 4-9, 10 +) (Tabla 30). El objetivo principal era demostrar la no inferioridad de TC frente a TaxAC en el tiempo

libre de enfermedad invasiva. El estudio concluye que el intervalo libre de enfermedad invasiva es superior con TaxAC frente a TC. No obstante, en el análisis por subgrupos se objetivó que la QT adyuvante con antraciclinas tuvo un beneficio mínimo en las pacientes con CM, RH positivos y ganglios negativos. El grupo que más parece beneficiarse de las antraciclinas es el de las enfermas con CM, RH positivos y más de 4 ganglios afectados. Además, un 0,24 % de las pacientes que recibieron antraciclinas desarrollaron una leucemia a consecuencia del tratamiento.

Tabla 30. Descripción y reclutamiento de ensayos clínicos ABC

Ensayo	Ramas de tratamiento	Nº de pacientes incluidas	Periodo de reclutamiento	Mediana de seguimiento
USOR 06-090	TC TaxAC	1295	Mayo 2007 Junio 2009	6,3
NSABP B-461 USOR 07132	TC TaxAC TC-BV *	1077 566*	Mayo 2009 Enero 2012	4,8
NSABP B-49	TC TaxAC	1870	Abril 2012 Noviembre 2013	2,2

Abreviaturas: BV; bevacizumab; Nº, número; NSABP, National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project; TaxAC, taxotere, adriamicina y ciclofosfamida; TC, taxotere y ciclofosfamida; USOR, United States Oncology Research.

*Grupo no incluido en el análisis de los ensayos ABC.

En definitiva, el seguimiento a largo plazo de las pacientes incluidas en estos estudios y la identificación de biomarcadores que determinen el beneficio de las antraciclinas resulta crucial para poder establecer de forma definitiva que grupo de pacientes se beneficia realmente de la QT adyuvante con antraciclinas.

5.9 CORRELACIÓN ENTRE LOS RESULTADOS DE ONCOTYPE DX® Y MAMMAPRINT® Y LOS SUBTIPOS LUMINALES DEL CÁNCER DE MAMA

El CM es una entidad patológica de biología heterogénea. Durante la última década los estudios de caracterización molecular han identificado cuatro subtipos intrínsecos de CM (luminal A (LA), luminal B (LB), Her2 y basal) con diferencias significativas en términos de su incidencia, factores de riesgo, pronóstico y respuesta a

tratamiento^(159,160). Aunque en el momento actual se considera que el análisis de los perfiles de expresión génica constituye la mejor forma de clasificar el CM, en la mayoría de los hospitales su uso se encuentra limitado ya que no dejan de ser técnicas caras y complejas. En la práctica, la caracterización molecular del CM se realiza mediante técnicas histopatológicas. La ventaja del estudio IHQ es que utiliza marcadores disponibles en la mayoría de los centros y puede realizarse sobre material archivado del que se puede obtener importante información clínica y pronóstica⁽¹⁶¹⁾.

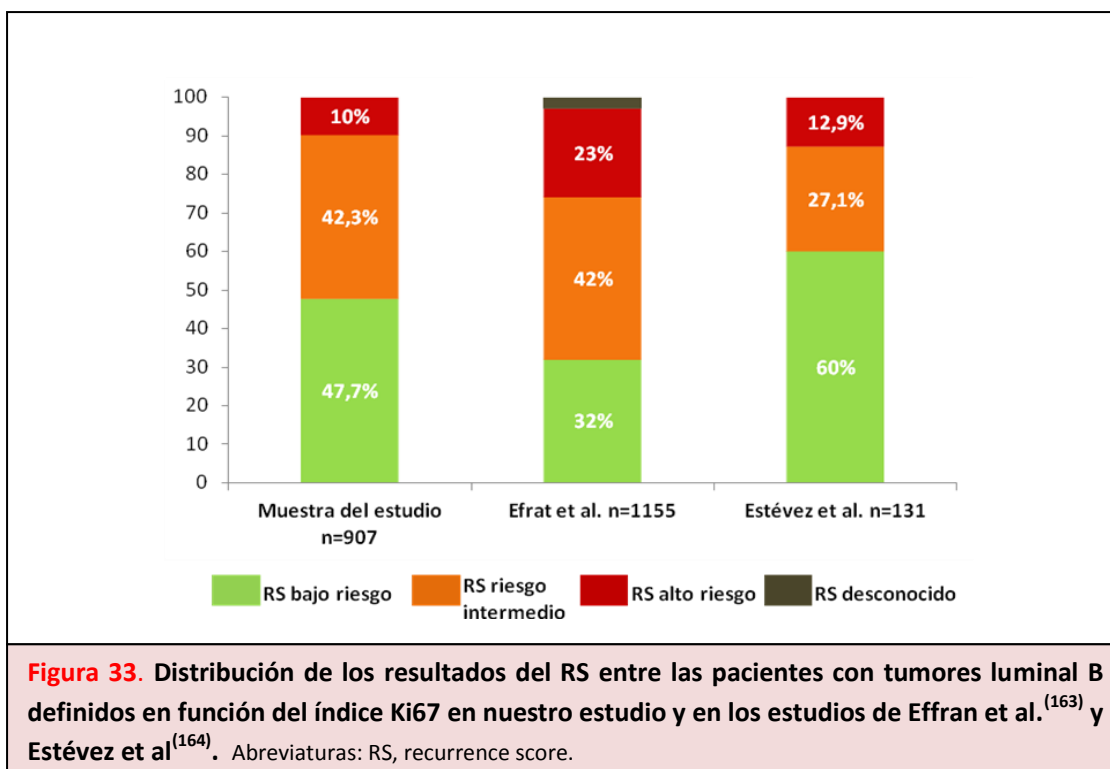
De acuerdo con esta aproximación, el carcinoma de mama de tipo luminal se caracteriza por la positividad para los receptores hormonales y la negatividad para la expresión de HER2. Adicionalmente el nivel de expresión de Ki67 es utilizado como marcador fenotípico diferencial entre los subtipos LA y LB. Cheang et al. establecieron como punto de corte 14 % para poder diferenciar ambos subtipos⁽⁹⁴⁾. Esta definición fue adoptada por el Consenso Internacional de expertos de St. Gallen en el año 2011 para guiar el tratamiento sistémico del CM precoz⁽¹⁶²⁾. Aunque todos los tumores de subtipo luminal son hormono sensibles y se benefician de un tratamiento hormonal, en el subtipo LB, de pronóstico más desfavorable, se recomienda adicionalmente, añadir tratamiento con QT⁽¹⁶²⁾.

La clasificación del subtipo luminal del CM en base a la expresión cuantitativa del marcador ki67 es imperfecta. Hasta un 30 % de los tumores clasificados como LA son en realidad LB por expresión génica y tienen un pronóstico desfavorable sólo con tratamiento hormonal. En este contexto Aleix Prat et al. mejoraron la definición histopatológica del subtipo LA incluyendo el porcentaje de expresión del RP. De acuerdo con la nueva definición, los tumores LA son aquellos con positividad para los receptores hormonales, negatividad para HER2, positividad de Ki67 menor del 14 % y positividad del receptor de progesterona mayor del 20 %⁽⁹³⁾.

Aunque los test genómicos Oncotype Dx® y MammaPrint® se basan precisamente en los análisis de expresión génica para estimar de forma más precisa la probabilidad de recaída, no aportan información acerca de los subtipos intrínsecos del CM. Por este motivo, en nuestro trabajo, la clasificación molecular de los tumores se ha realizado a partir del fenotipo IHQ utilizando la definición de CM luminal incluida en el Consenso de St. Gallen⁽¹³⁾ y aplicando posteriormente las modificaciones propuestas por Aleix

Prat et al,⁽⁹³⁾. En nuestro estudio sólo un 8 % de los tumores LA definidos a partir del nivel de expresión ki67 fueron clasificados como LB al incluir el porcentaje de expresión del RP. Este resultado difiere significativamente de la diferencia de hasta el 30 % estimada en la publicación de Aleix Prat et al.

En un segundo tiempo se analizó la distribución de los tumores LA y LB en función del riesgo estimado de recaída definida por los test genómicos. A priori, y en base a la evidencia disponible, sería lógico esperar que los tumores LA, de mejor pronóstico, fueran clasificados por los test genómicos dentro del grupo de bajo riesgo de recaída que se beneficia de un tratamiento hormonal exclusivo. Por el contrario, los tumores LB deberían recaer en el grupo de alto riesgo que precisa de un tratamiento combinado con QHT. En nuestro estudio esta hipótesis no se cumple: Aproximadamente la mitad de las pacientes con tumores LB fueron clasificadas en la categoría de bajo riesgo de recaída indicando un beneficio escaso del tratamiento con QT. Publicaciones anteriores confirman nuestros resultados: Dos estudios, uno con 1155⁽¹⁶³⁾ y otro con 131 pacientes⁽¹⁶⁴⁾ a las que se les realizó Oncotype Dx®, analizaron retrospectivamente la distribución de los resultados del RS entre las pacientes con tumores LA y LB definidos a partir del valor del ki67. Ambos trabajos concluyen que un número substancial de enfermas con tumores LB son clasificadas en el grupo de bajo riesgo de recaída. Estos resultados ponen en evidencia las grandes discordancias que existen entre los datos histopatológicos y los análisis de expresión génica y subrayan la importancia del papel que tienen los test genómicos en las decisiones del tratamiento adyuvante del CM. (Figura 33)



5.10 PERCEPCIÓN DEL CLÍNICO Y DE LAS PACIENTES SOBRE LOS TEST GENÓMICOS

En nuestro trabajo un 75 % de los oncólogos consideraron que la información pronóstica proporcionada por los test genómicos resultó muy útil. Este dato contrasta con el hecho de que el resultado de los test sólo aumentó la confianza en la recomendación del tratamiento en el 15 % de los casos analizados. En el estudio de Lo et al.⁽⁶¹⁾ y en el español de Albanell et al.⁽⁷⁶⁾ la confianza en la decisión de tratamiento tras el test se incrementó en un 76 % y en un 60 % respectivamente. El motivo de estas discrepancias puede ser debido al modo en el que se formuló la pregunta en nuestro estudio: En lugar de preguntar a los oncólogos por su confianza en el tratamiento recomendado se les preguntó por su confianza en la curación de las pacientes.

Hay pocos estudios publicados que analicen la percepción que tienen las pacientes sobre los test genómicos⁽¹⁶⁵⁻¹⁷²⁾. La mayoría concluyen que las pacientes tienen un gran interés en la utilización de los test genómicos como herramientas para optimizar la recomendación del tratamiento adyuvante. Además, consideran que la realización de estas pruebas les permite participar más activamente en la decisión del tratamiento y disponer de un manejo más personalizado. Sin embargo, los resultados de estos estudios también reflejan que la mayor parte de las pacientes desconoce el verdadero significado de los test e interpretan los resultados de forma variable.

Nuestro estudio demuestra que la mayor parte de las pacientes a las que se les realizó un test genómico no tenía ningún conocimiento previo acerca de la existencia de los mismos. No obstante, y a diferencia de las publicaciones anteriores, más del 95 % de las pacientes afirmaron haber sido adecuadamente informadas acerca de la utilidad y el significado de los test. Además, para la mayoría de las enfermas, disponer del resultado del test aumentó su seguridad con respecto a la decisión final de tratamiento mejorando el cumplimiento terapéutico y aumentando su confianza en la curación. Como novedad nuestro trabajo aporta información acerca del estado emocional de las pacientes durante el diagnóstico y tratamiento del CM: La mayoría de las enfermas aceptó la enfermedad sin perder las esperanzas en la curación. En más del 70 % de los casos la calidad de vida se mantuvo estable a pesar de los tratamientos. Este dato coincide con los resultados publicados en estudios anteriores según los cuales las pacientes que participan más activamente en las decisiones terapéuticas no experimentan un deterioro de su calidad de vida⁽¹⁷³⁾.

5.11 ESTUDIO FARMACOECONÓMICO

La incorporación de los test genómicos Oncotype Dx® y MammaPrint® al algorítmico de decisión terapéutica de las pacientes con CM en estadio precoz de bajo riesgo genera un ahorro de entre 11.697 € y 17.210 € por paciente desde la perspectiva de los hospitales y de entre 28.432 € y 37.827 € desde un punto de vista social. Estos ahorros producen a su vez una ganancia de AVAC en esta población.

Se han realizado numerosas evaluaciones económicas de los test genómicos Oncotype Dx® y MammaPrint®. De manera global concluyen que ambos test son eficientes frente a las estrategias de manejo terapéutico habitual y desde la perspectiva del sistema sanitario de distintos países.

La revisión sistemática de estudios económicos publicada en mayo 2013 por Rouzier et al.⁽⁹¹⁾ sirve como punto de partida. En total esta revisión incluyó 29 trabajos (17 artículos y 12 abstracts) publicados entre 2002 y 2012 en los que se evaluó el impacto económico de las plataformas genómicas Oncotype Dx® y MammaPrint® frente a las estrategias de manejo clínico habitual que recogen las guías NCCN⁽¹¹⁾, St. Gallen⁽¹³⁾ o AOL⁽¹⁶⁾. Los modelos económicos utilizados en los estudios son similares: árboles de

decisión con modelización de Markov con 4 estados de salud: no recaída, recaída sin metástasis a distancia, recaída con metástasis a distancia y muerte. El impacto de la QT se midió en términos de disminución del riesgo de metástasis a distancia, reducción en la calidad de vida y aumento de los costes.

Oncotype Dx[®] fue el test genómico más evaluado con 18 estudios de coste-efectividad y 4 estudios de impacto presupuestario^(19,68,98,174-187). Aunque la mayor parte de los trabajos incluyeron a mujeres con CM y ganglios negativos, en 7 estudios participaron pacientes con ganglios afectados. Los resultados de los análisis de coste-efectividad fueron consistentes entre países e indicaron que la realización de Oncotype Dx[®] es eficiente frente a las estrategias de manejo habitual. En algunos países, como en EEUU, el test podía llegar incluso a ahorrar costes. Aunque Oncotype Dx[®] resultó ser más coste-eficiente en las mujeres con CM y ganglios negativos, también supuso una ventaja desde el punto de vista económico para las pacientes con ganglios positivos.

En la revisión sistemática se incluyeron un total de 4 evaluaciones económicas del test genómico MammaPrint[®]^(88,121,188,189). De los resultados se deduce que el perfil de coste-efectividad de esta prueba es más complejo. Frente a las estrategias de manejo habitual MammaPrint[®] resultó ser coste-efectivo para el global de las pacientes y para las enfermas con RE positivos. Sin embargo, el test redujo la supervivencia y la calidad de vida de las pacientes con RE negativos.

Los dos estudios que compararon ambos test genómicos entre sí presentan conclusiones interesantes^(101,137). No obstante, los resultados deben interpretarse con cautela ya que existen importantes lagunas metodológicas en ambas evaluaciones. En el trabajo de Yang et al., 2012⁽¹⁰¹⁾ Oncotype Dx[®] resultó ser dominante frente a MammaPrint[®] al obtener mejores resultados clínicos y menos costes. Sin embargo, este modelo adolece de falta de transparencia al comparar cada test individualmente frente a AOL para después comparar ambos resultados. Además, las cohortes de pacientes incluidas en los análisis no eran exactamente comparables: un 47 % de las enfermas a las que se les realizó Oncotype Dx[®] fueron clasificadas en el grupo de alto riesgo de recaída frente al 74 % de aquellas a las que se les realizó MammaPrint[®] (ello implicó una mayor indicación de QT adyuvante con MammaPrint[®] y por lo tanto más costes). En el segundo estudio publicado por Retel et al., 2012⁽¹³¹⁾ el resultado a favor

de un test genómico u otro dependía de la variable resultado analizada: al tomar el coste por AVAC MammaPrint® resultó ser el test más eficiente mientras que al analizar el coste por AVG (año de vida ganado) fue Oncotype Dx® el test dominante.

En las tablas 31, 32 y 33 se exponen todos los estudios incluidos en la revisión de Rouzier et al. 2013.⁽⁹¹⁾

Las evaluaciones económicas localizadas posteriores a la revisión de Rouzier et al. 2013⁽⁹¹⁾ mantienen los resultados. Cabe destacar el análisis de coste-utilidad de Rétel et al. 2013⁽¹²¹⁾, cuyo objetivo fue comparar MammaPrint® frente a AOL en la población de pacientes del estudio prospectivo RASTER. El coste total por cada paciente a las que se le realizó el test genómico fue de 26.786 € frente a 29.189 € para AOL. Los AVAC obtenidos fueron de 12,49 y 11,88 respectivamente. Por tanto, con estos resultados de menor coste y más AVAC obtenidos con MammaPrint® los autores concluyeron que la prueba puede considerarse eficiente en términos de coste por AVAC.

El trabajo más reciente localizado es el análisis de costes realizado por Epstein et al. 2015⁽¹⁹⁰⁾ en una cohorte de pacientes con CM precoz de bajo riesgo. A diferencia de las publicaciones anteriores, este trabajo aporta un nuevo enfoque y analiza la posible relación entre el resultado del Oncotype Dx®, la edad de las pacientes y el coste del tratamiento adyuvante. El estudio concluye que en las mujeres menores de 65 años la realización del test genómico redujo la recomendación de QT adyuvante y los gastos asociados al tratamiento en el año posterior al diagnóstico. Por el contrario, en las pacientes de entre 75 y 84 años, el resultado de Oncotype® aumentó la prescripción de QT y los costes globales del tratamiento. Estos resultados sugieren que el impacto de los test genómicos en el tratamiento adyuvante del CM y los costes podrían estar condicionados por la edad de las pacientes. En mujeres jóvenes, los test genómicos se emplean a modo de herramienta con la intención de “reforzar” la decisión de tratamiento con QT adyuvante recomendada inicialmente por el oncólogo. Sin embargo, en pacientes mayores, el test genómico ayuda a identificar a las enfermas que se beneficiarían de un tratamiento con QT que a priori no se contempla por la situación de fragilidad y las comorbilidades que se relacionan con las pacientes ancianas.

Tabla 31. Resultados de Oncotype Dx® en las evaluaciones económicas

Estudio	País Población	Resultado clínico (AVAC ganados)	Resultado coste	Resultado coste-efecto
Hornberger et al. (2005) ⁹⁸	EEUU N-	8,6/100 pacientes	↓ 202.828 \$/100 pacientes	Dominancia vs criterios NCCN.
Lyman et al. (2007) ¹⁷⁴	EEUU N-	0,97 vs TAM 1,71 vs TAM y QT	↑ 4.272 \$ vs TAM ↓ 2.256 \$ vs TAM+QT	4.432 \$/AVAC ganado vs TAM. Domina frente a TAM y QT.
Kondo et al. (2008) ¹⁷⁵	Japón N-	0,097 vs NCCN 0,237 vs St Gallen	↑ 289.355 yenes vs NCCC ↑ 293.111 vs St. Gallen	22.600 €/AVAC vs NCCN. 9.345 €/AVAC vs St Gallen.
Cosler & Lyman (2009) ¹⁷⁶	EEUU N-	2,2 AVG vs TAM. No diferencias vs TAM y QT	↑ 4.272 \$ vs TAM. ↓ 2.256 \$ vs TAM y QT.	1.944 \$/AVG vs TAM. Domina frente a TAM y QT
De Lima López et al. (2010) ¹⁷⁷	Singapur N-	ND	Ahorros directos e indirectos	Oncotype Dx® ahorra costes
Klang et al. (2010) ¹⁹	Israel N-	0,17	↑ 1.828 \$/paciente	10.770 \$/AVAC ganado
O'Leary et al. (2010) ¹⁷⁸	Australia N+ y N-	0,098	↑ 947 \$AUS	9.986 \$AUS/AVAC ganado
Tsoi et al. (2010) ¹⁰⁰	Canada N-	0,065	↑ 4.102 \$CAN	63.064 \$CAN/AVAC ganado frente a AOL
de Lima López et al. (2011) ¹⁷⁹	Singapur N-	0,12 por QT evitada 0,15 por prevención de recaída	Ahorros directos e indirectos	Oncotype Dx® domina frente a AOL
Hall et al. (2012) ¹⁸⁰	Reino Unido N-	0,18	↑ 860 £	5.529 £/AVAC ganado
Holt et al. (2011) ¹⁸¹	Reino Unido N-	0,14	↑ 888 £	6.232 £/AVAC ganado
Hornberger et al. (2011) ⁶⁸	EEUU N-	0,162	Ahorro de costes	Oncotype Dx® domina frente a AOL
Kondo et al. (2011) ¹⁸²	Japón N- y N+	0,63 en N- 0,47 global	↑ 240.683 yenes en LN- ↑ 270.035 yenes global	2.902 €/AVAC vs St Gallen en N- 42.882 €/AVAC vs St Gallen global
Lacey et al. (2011) ¹⁸³	Irlanda N-	0,12	↑ 1.139 €	9.462€/AVAC ganado
Paulden et al. (2011) ¹⁸⁴	Canada N-	ND	ND	29.000 \$CAN/AVAC ganado vs bajo riesgo AOL. Oncotype Dx® domina en pacientes de alto riesgo.
Vanderlaan et al. (2011) ¹⁸⁵	EEUU N+	0,127	↓ e 383 \$	Oncotype Dx® domina
Lamond et al. (2012) ¹⁸⁶	Canada N- y N+	0,27 en N- 0,06 en N+ 0,18 global	↑ 2.585 \$CAN N-. ↑ 864 \$CAN N+. ↑ 1.852 \$CAN global	9.591 \$CAN/AVAC en N-. 14.844 \$CAN/AVAC en N+. 10.316 \$CAN/AVAC en global
Madaras et al. (2012) ¹⁸⁷	Hungría N-	ND	ND	6.871 €/AVAC ganado

Adaptado de Rouzier et al. 2013

Abreviaturas: AOL, Adyuvant on line!; AVAC, años de vida ajustados a calidad; EEUU, Estados Unidos; N, afectación ganglionar; NCCN, National Comprehensive Cancer Network; ND, no disponible; QT, quimioterapia; TAM, tamoxifeno.

Tabla 32. Resultados de MammaPrint® en las evaluaciones económicas

Estudio	País Población	Resultado clínico	Resultado coste	Resultado coste-efecto
Oestreich et al. (2005) ¹⁸⁸	Países Bajos N- y N+	↓ 0,21 AVAC	↓ 2.882 \$	↓ Costes frente a NIH pero reduce calidad de vida.
Chen et al. (2010) ⁸⁸	EEUU N-	0,15 AVAC ganados 0,23 AVAC ganados en RE+ 0,098 AVAC ganados en RE	↑ 1.440 \$/paciente (1.332 \$ en RE+ y 1.811 \$ en RE-)	Frente St. Gallen: Global 9.428 \$/AVAC. RE+ 6.167 \$/AVAC. RE- MammaPrint® domina.
Retel et al. (2010) ¹²¹	Países Bajos N-	1,20 AVAC vs St.Gallen 0,24 AVAC vs AOL	↓ 7.430 € vs St Gallen ↑ 1.130 € vs AOL	Domina vs vs St Gallen. 4.614 €/AVAC vs AOL
Kondo et al. (2012) ¹⁸⁹	Japón N-	↑ 0,048 AVG ↑ 0,06 AVAC	↑ 231.385 yenes/ paciente vs St Gallen	Aprox 43.000 \$/AVAC

Adaptado de Rouzier et al. 2013

Abreviaturas: AOL, Adjuvant online!; AVAC, años de vida ajustados a calidad; EEUU, Estados Unidos; N, afectación ganglionar; RE, receptores de estrógenos.

Tabla 33. Resultados de comparación directa entre las evaluaciones económicas de Oncotype Dx® y MammaPrint®

Estudio	País Población	Resultado clínico	Resultado coste	Resultado coste-efecto
Retel et al. (2012) ¹³⁷	Países Bajos Thomassen et al. Fran et al.	MammaPrint® ↑ 0,08 AVAC con Thomassen y 0,31 AVAC con Fran.	Oncotype Dx® ↑ 1.475 € con Thomassen y 3.941€ con Fran	MammaPrint® domino a Oncotype Dx®
Yang et al. (2010) ¹⁰¹	EEUU N-	MammaPrint® ↑ 0,097 AVAC	Oncotype Dx® ↑ costes directos: 6.284\$	MammaPrint® domino a Oncotype Dx®.

Adaptado de Rouzier et al. 2013

Abreviaturas: AVAC, años de vida ajustados a calidad; EEUU, Estados Unidos; N, afectación ganglionar.

5.12 ESTUDIOS FARMACOECONÓMICOS REALIZADOS EN ESPAÑA

En nuestro país se han publicado únicamente dos estudios de coste-eficacia de los test genómicos Oncotype Dx® y MammaPrint® para el Sistema Nacional de Salud.

El trabajo de Crespo et al., 2013⁽⁹²⁾ comparó directamente las pruebas Oncotype Dx® y MammaPrint® frente a AOL en una cohorte hipotética de mujeres de 60 años con CM y ganglios negativos, RE positivos y HER2 negativo. Para ello desarrollaron un modelo económico teórico de Markov con 3 estados de salud (libre de recaída, recaída y muerte) con un horizonte temporal de 5 años, 10 años y la vida de la paciente. Las probabilidades de cambio en la recomendación del tratamiento adyuvante tras el test se obtuvieron de la literatura asumiendo la misma predicción de riesgo entre Oncotype Dx® y MammaPrint®. Los resultados estimaron que MammaPrint® dominaba a

Oncotype Dx® resultando los ratios calculados para MammaPrint® frente a AOL de 287,48 €/AVAC y 43.912 €/AVAC según el horizonte temporal considerado (vida de la paciente o 5 años respectivamente).

En el estudio de Rullán et al., 2015⁽¹²⁹⁾ se analizó el ahorro en costes directos obtenido tras la realización de MammaPrint® en una cohorte real de 129 mujeres de entre 35 y 70 años diagnosticadas de CM con ganglios negativos o micrometástasis, RE positivos y HER2 negativo. Tras el test la indicación de QT adyuvante se redujo en un 58,1 % de los casos generando un ahorro en costes directos de 188.046,48 €.

A la hora de valorar los resultados de nuestro estudio deben considerarse las principales diferencias y novedades que aporta respecto a las publicaciones anteriores. La utilización de datos reales obtenidos a partir de una muestra de pacientes procedente del estudio PREGECAM es uno de los aspectos más relevantes de nuestro trabajo. Estos datos, al provenir de pacientes reales, proporcionan resultados de eficiencia ajustados a lo que ocurre en la práctica clínica habitual.

A diferencia de los estudios publicados hasta la fecha, nuestro trabajo incluye además un análisis económico realizado desde la perspectiva de la sociedad que tiene en cuenta tanto los costes indirectos como los directos no sanitarios. Los costes indirectos suponen más del 50 % de la carga económica del cáncer. Esta importante carga se explica por las pérdidas de productividad relacionadas con la mortalidad prematura, el absentismo y los diferentes niveles de incapacidad provocados por la morbilidad asociada a esta enfermedad. Consecuentemente, los estudios de evaluación económica deberían tener en cuenta estos costes para poder estimar el impacto económico real de estas enfermedades. Para mejorar el uso eficiente de los recursos se debe realizar una gestión integral de los procesos oncológicos fijando la atención a todos los niveles de la atención sanitaria, no sólo buscando las mejores prácticas para obtener la máxima eficiencia sino también fomentando los cambios organizativos que las favorezcan coordinando los recursos socio-sanitarios⁽¹⁹¹⁾.

5.13 ENSAYOS CLÍNICOS PROSPECTIVOS Y ALEATORIZADOS DE LAS PLATAFORMAS GENÓMICAS ONCOTYPE DX® Y MAMMAPRINT®.

Los estudios publicados hasta la fecha con un diseño prospectivo-retrospectivo y haciendo uso de muestras archivadas de CM han demostrado que los test genómicos Oncotype Dx® y MammaPrint® proporcionan una información pronóstica útil desde un punto de vista clínico. No obstante, la validación de estas plataformas genómicas debería establecerse en el seno de estudios prospectivos y realizados en una población uniforme y homogénea de pacientes. En este sentido, el análisis de los datos procedentes de los ensayos clínicos TAILORx y MINDACT permitirá establecer de forma definitiva la validez y la utilidad clínica de los test genómicos Oncotype Dx® y MammaPrint® respectivamente.

TAILORx es un estudio fase III, de carácter prospectivo, internacional y multicéntrico en el que han participado un total de 1.182 centros de Estados Unidos, Canadá, Perú, Irlanda y Australia. La fase de reclutamiento comenzó en abril del año 2006 y fue completada muy recientemente, en octubre del año 2015. El estudio incluyó un total de 10.273 pacientes de entre 18 y 75 años con diagnóstico de CM con RH positivo, HER2 negativo, con un tamaño tumoral de entre 1,1 y 5 cm y con ganglios negativos. El objetivo principal del estudio pretende determinar si el tratamiento combinado de QHT tiene un impacto clínicamente significativo en las pacientes con un RS de riesgo intermedio (RS 11-25) tras la realización de Oncotype Dx®. Para ello se realizó el test genómico Oncotype Dx® a todas las enfermas incluidas en el estudio y se les asignó el tratamiento adyuvante en función del resultado del RS. En las pacientes con un $RS \leq 10$ se indicó tratamiento con HT sólo y en aquellas con un $RS > 25$ se indicó QHT. En los casos con un RS de riesgo intermedio (11-25) se aleatorizó a las pacientes a recibir QHT o HT. Aunque aún no disponemos del análisis completo del estudio, los resultados del grupo de 1.625 pacientes con un RS de bajo riesgo (0 -10) demuestran que la supervivencia libre de progresión a los 5 años con tratamiento hormonal exclusivo es del 99,3 %⁽⁵²⁾.

Como complemento a los datos del estudio TAILORx, se han presentado recientemente los resultados clínicos asistenciales llevados a cabo por SEER (Programa estadounidense de Vigilancia, Epidemiología y Resultados Finales (SEER) del National

Cancer Institute (NCI)) y por Clalit, la organización de servicios de salud más grande de Israel.

SEER es la principal fuente de datos estadísticos sobre el cáncer en los Estados Unidos. En un estudio observacional de 38.568 pacientes con CM, RH positivo, HER2 negativo y ganglios negativos a las que se les realizó el test genómico Oncotype Dx®, demostró supervivencia específica por CM del 99,6 % en las 21.000 pacientes con un RS de bajo riesgo (< 18). En este grupo de pacientes sólo un 7 % recibió tratamiento con QT⁽¹⁹²⁾.

El estudio del Servicio de Salud Clalit incluyó un total de 1594 pacientes con CM y ganglios negativos o con micrometástasis. El tratamiento adyuvante con QHT o HT se estableció en base al resultado del RS (QHT en un 1 % de las pacientes con RS de bajo riesgo, en un 26 % en RS de riesgo intermedio y en un 89 % en RS de alto riesgo). La supervivencia específica por CM a los 5 años fue del 99,9 %, 98,5 % y 90,6 % con una para los grupos con RS de riesgo bajo, intermedio y alto respectivamente con una tasa de recaída de 0,5 % en el grupo con RS de bajo riesgo⁽¹⁹³⁾.

El estudio MINDACT es un estudio fase III, prospectivo, internacional y multicéntrico en el que han participado 119 centros de 19 países distintos. El reclutamiento se inició en el año 2007 y fue completado en 2011 incluyendo a un total de 6.693 mujeres con CM y ganglios negativos y positivos. Todas las participantes fueron clasificadas como bajo o alto riesgo de recaída del tumor siguiendo dos métodos: en primer lugar, a través del análisis del tejido tumoral usando el test MammaPrint® y, en segundo lugar, mediante el cálculo del riesgo de recaída a partir de los criterios clínico-patológicos utilizando AOL. Las participantes fueron divididas en cuatro grupos: 2.745 fueron clasificadas en el grupo de bajo riesgo de recaída y 1.806 en el grupo de alto riesgo de recaída según los dos métodos de evaluación de riesgo, 592 se clasificaron como alto riesgo de recaída según MammaPrint® y bajo riesgo de recaída según AOL y 1.550 se clasificaron como bajo riesgo de recaída según MammaPrint® y alto riesgo de recaída según AOL. A las pacientes clasificadas como de riesgo bajo por ambos métodos se les asignó tratamiento adyuvante con HT y a las clasificadas como de riesgo alto se les asignó QT adyuvante. Las pacientes con resultados discordantes fueron aleatorizadas a uno de los dos grupos. El objetivo primario del ensayo pretende confirmar que las pacientes con alto riesgo clínico y bajo riesgo molecular pueden evitar la QT de forma segura sin afectar a la supervivencia libre de metástasis a distancia. Aunque la publicación del estudio aún no está disponible los resultados preliminares destacan que de entre las

3.356 pacientes con alto riesgo de recaída clínico, el tratamiento recomendado en base al resultado de MammaPrint® redujo la prescripción de QT en un 46 %. Además, las pacientes con alto riesgo clínico de recaída y bajo riesgo según MammaPrint®, incluyendo un 48 % de ganglios positivos, tuvieron una tasa de supervivencia libre de metástasis a distancia a 5 años mayor al 94 % independientemente del tratamiento con o sin QT. El estudio MINDACT concluye que MammaPrint® presenta una utilidad clínica con un nivel de evidencia IA para la valoración de la ausencia de beneficio clínico del tratamiento con QT adyuvante en el grupo de pacientes con riesgo de recaída clínico alto⁽¹⁹⁴⁾.

5.14 OTRAS PLATAFORMAS DE PREDICCIÓN GENÓMICA EN CÁNCER DE MAMA

Actualmente, disponemos de una segunda generación de plataformas genómicas, Prosigna® (PAM 50) y EndoPredict®, que combinan los resultados de expresión génica con parámetros clínico-patológicos con el objetivo de mejorar el riesgo de recaída de las pacientes.

Prosigna® (PAM 50) mide la expresión de 55 genes, 50 relacionados con el cáncer y 5 de referencia, mediante la técnica de RT-PCR en tejido FFPE. Este análisis permite clasificar el CM en uno de los cuatro subtipos moleculares: Luminal A, luminal B, Her2 y basal. El algoritmo propuesto por Prosigna® combina datos genómicos basados en el subtipo molecular del tumor con la información clínica correspondiente al tamaño de tumor, al índice de proliferación del tumor y al estado de afectación ganglionar y proporciona un resultado conocido como riesgo de recaída o risk of recurrence score (ROR) que cuantifica mediante la asignación de un número del 0 al 100 la probabilidad de recaída metastásica del CM. La tecnología en la que se basa esta prueba permite su realización en laboratorios locales y está indicada en mujeres postmenopáusicas con CM en estadios tempranos, con RE positivos y con 0 a 3 ganglios afectados⁽¹⁹⁵⁾.

EndoPredict® analiza la expresión de 12 genes, 8 relacionados con el cáncer y 4 de control, mediante la técnica de RT-PCR en tejido FFPE y proporciona un índice de recaída a distancia denominado EP score. Este índice se combina con dos variables clínicas, tamaño del tumor y estado de afectación ganglionar, obteniéndose un nuevo índice denominado EPclin que aporta una clasificación del riesgo más precisa en dos

niveles, bajo y alto. Al igual que Prosigna® esta prueba puede realizarse en laboratorios locales. Está indicada en mujeres pre y postmenopáusicas con CM en estadios tempranos, HER2 negativo, con RE positivos y de 0 a 3 ganglios afectados⁽¹⁹⁶⁾.

En estas pruebas pronóstico basadas en la expresión génica es importante establecer y definir la validez analítica y clínica de los test, así como su utilidad clínica⁽²⁵⁾. No obstante, el rápido desarrollo que han tenido las pruebas genómicas en esta última década supera la capacidad del clínico para valorar la utilidad de cada uno de los test en la práctica clínica. En el año 2012 el grupo IMPACKT (Improving care and knowledge through translational research in breast cancer) publicó una serie de recomendaciones encaminadas a mejorar el uso de los test genómicos como herramientas pronósticas en el manejo del CM. En primer lugar, establecieron la necesidad de elaborar modelos que integren los parámetros clínico-patológicos clásicos junto con los resultados de los test genómicos. También remarcaron que la utilidad clínica de estas pruebas debe establecerse en el marco de ensayos clínicos prospectivos y aleatorizados. Por último, insistieron en la importancia de elaborar registros de pacientes a las que se les realice un test genómico⁽¹⁹⁷⁾.

Conforme se van completando los estudios de validación prospectivos de los test genómicos y a medida que van surgiendo nuevas plataformas, el beneficio de la QT adyuvante en el CM precoz va quedando mejor definido.

5.15 LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Existen una serie de limitaciones que deben tenerse en consideración:

En primer lugar, remarcar que se trata de un estudio no aleatorizado. En este sentido es posible que se haya producido un sesgo en la selección de las pacientes: El clínico puede haber incluido en el estudio sólo a aquellas enfermas en las existieran dudas sobre la decisión de tratamiento adyuvante. Consecuentemente el impacto clínico de los test genómicos en la decisión final tratamiento puede estar sobredimensionado.

Todos los hospitales que han participado en este estudio son centros sanitarios públicos. El uso que la medicina privada está haciendo de los test genómicos es

desconocido al no disponer de datos que incluyan a las pacientes con CM tratadas en estas instituciones.

A pesar de que una de las ventajas del test genómico Oncotype Dx® es que ofrece una estimación continua del riesgo de recaída, en nuestro estudio los resultados del test se registraron en 3 grupos en función del riesgo de recaída sin incluir el verdadero valor del RS. La categorización de variables continuas conlleva inevitablemente una pérdida de información. Así, por ejemplo, disponer del valor numérico del RS hubiese resultado muy útil para el análisis de la recomendación de tratamiento del grupo de riesgo intermedio.

El método empleado por cada uno de los oncólogos en la estimación del riesgo de recaída en función de los parámetros clínico-patológicos clásicos no fue recogido en este estudio. Hubiese sido interesante conocer como analizan los oncólogos este riesgo de cara a tomar una decisión acerca del tratamiento adyuvante más apropiado para cada paciente antes de disponer del resultado del test genómico. Aunque la estimación de este riesgo suele realizarse a ojo, valorando en conjunto todos los indicadores de riesgo clínico-patológicos, hay oncólogos que prefieren basar sus decisiones en las recomendaciones recogidas en una determinada guía clínica o apoyarse en los resultados numéricos, más objetivos, que ofrecen aplicaciones informáticas como AOL.

Otra limitación potencial de este estudio tiene que ver con la cumplimentación de los datos en los formularios pre y post-test. En un 4,6 % de los casos el clínico cambió el esquema de QT recomendado entre el pre y el post-test sin motivo aparente. En el caso de la HT el cambio afectó al 13 % de las pacientes y lo más llamativo es que a un 9 % de mujeres premenopáusicas se les recomendó un tratamiento hormonal con IA. Dado que todos los clínicos que han participado en este estudio son oncólogos médicos expertos en el manejo del CM, estos resultados sólo pueden explicarse por un error en la cumplimentación de los cuestionarios.

Nuestro trabajo no incluye un análisis de seguimiento de las pacientes. En este grupo de pacientes el manejo del CM tiene importantes consecuencias a largo plazo como son el riesgo de recaída o la aparición de segundos tumores en relación con el

tratamiento de QT. Aunque sólo han transcurrido 2 años desde que las primeras pacientes fueron incluidas en el estudio, sería interesante conocer si alguno de estos eventos ha tenido lugar en el grupo de enfermas en las que el resultado del test genómico modificó la decisión final de tratamiento.

Tampoco queda claro si los test genómicos deben realizarse a todas las pacientes con CM con RE positivos y ganglios negativos y cuál es el tratamiento óptimo en las enfermas con RS de riesgo intermedio definido por Oncotype Dx®. Del mismo modo, aún está por definir el papel de estas plataformas en las pacientes con ganglios positivos.

Con respeto al estudio farmacoeconómico hay que señalar que se trata de un modelo económico teórico que es, por definición, una simulación simplificada de la realidad. En este sentido la evaluación económica en el seguimiento a largo plazo se realizó partir de un modelo de Markov.

La estructura del modelo económico con formato de árbol de decisión clasifica al paciente en función de su riesgo de recaída tras el test en dos grupos, riesgo alto-intermedio y riesgo bajo. Agrupar a las pacientes con riesgo alto e intermedio de recaída supone un sesgo ya que el pronóstico de estas pacientes y el posible beneficio derivado del tratamiento con QT adyuvante no son equiparables entre ambos grupos. El motivo por el que se llevó a cabo esta división artificial fue con el objetivo de poder realizar un estudio de coste-efectividad valorando al mismo tiempo ambos test genómicos ya que MammaPrint®, a diferencia de Oncotype DX®, clasifica el riesgo de recaída de las pacientes en dos únicas categorías.

Las utilidades de los estados de salud empleadas en el modelo económico se obtuvieron fundamentalmente a partir de un estudio del Reino Unido. Aunque las preferencias en los estados de salud pueden variar entre países debido a factores culturales este riesgo es menor cuando se comparan países de similar nivel socioeconómico⁽¹⁷³⁾. A esto hay que añadir que en un estudio basado en 83.000 evaluaciones de 44 estados EQ-5D, realizado en 6 países europeos incluyendo España, se constató una mayor variabilidad entre individuos que entre países⁽¹⁷⁴⁾.

Conclusiones

TESIS DOCTORAL

1. El estudio de evaluación económica demuestra que la incorporación de los test genómicos Oncotype Dx® y MammaPrint® al algoritmo terapéutico del cáncer de mama resulta coste-efectivo generando ahorros por cada paciente tanto desde la perspectiva del Servicio Madrileño de Salud como de la sociedad en su conjunto.

2. En las pacientes con cáncer de mama de la Comunidad de Madrid los test genómicos Oncotype Dx® y MammaPrint® modifican la decisión del tratamiento adyuvante en el 42,6 % de los casos. La mayor parte de los cambios tienden hacia un tratamiento menos agresivo (30,5 %) pasando de una recomendación inicial de quimioterapia y hormonoterapia a un tratamiento sólo hormonal.

3. La realización de los test genómicos supone una reducción en la recomendación de quimioterapia en el 18,5 % de los casos y ayuda a identificar a un 12 % de enfermas, consideradas en un principio de bajo riesgo, que sí se benefician del tratamiento con quimioterapia.

4. La probabilidad de cambio en la recomendación de tratamiento de quimio-hormonoterapia pre-test a hormonoterapia post-test es mayor con el test genómico Oncotype Dx®.

5. El grado tumoral, el índice de proliferación celular Ki67 y la expresión del receptor de progesterona se asocian con la probabilidad de cambio en la recomendación de tratamiento tras la realización del test genómico.

6. La incorporación de los test genómicos a la práctica clínica habitual aumenta el cumplimiento terapéutico de las pacientes y su confianza en la curación.

7. La discordancia existente en la definición de los subtipos intrínsecos de cáncer de mama a partir de los datos histopatológicos y de los análisis de expresión génica pone de manifiesto la importancia de los test genómicos en las decisiones del tratamiento adyuvante del cáncer de mama.

8. Junto con la valoración de los parámetros clínico-patológicos clásicos, los test genómicos ayudan a alinear el riesgo de recaída de cada paciente con el tratamiento más adecuado, disminuyendo la incertidumbre en la toma de decisiones del tratamiento adyuvante del cáncer de mama en estadio precoz.

Bibliografía

TESIS DOCTORAL

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Disponible en: <http://globocan.iarc.fr>. Consultado el 15/10/2015.
2. Pollán M, García-Mendizabal MJ, Pérez-Gómez B, Aragonés N, Pastor R, Ramis R, et al. Situación epidemiológica del cáncer de mama en España. *Psicoonología*. 2007;4:231–48.
3. Ahmedin J, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer Statistics, 2010. *CA Cancer J Clin*. 2010;60:277–300.
4. Martin M, Mahillo E, Llombart-Cussac A, Lluch A, Munarriz B, Pastor M, et al. The “El Alamo” project (1990-1997): two consecutive hospital-based studies of breast cancer outcomes in Spain. *Clin Transl Oncol*. 2006;8:508–18.
5. El Álamo III. Encuesta de evolución de pacientes con cáncer de mama en hospitales del grupo GEICAM (1998 – 2001). GEICAM. Grupo Español de Investigación en Cáncer de Mama. 2014. ISBN: 84-938762-5-9.
6. Early Breast Cancer Trialists’ Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet*. 2005;365:1687–717.
7. Goldhirsch A, Winer E, Coates A, Gelber R, Piccart-Gebhart M, Thürlimann B, et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann Oncol*. 2013;24:2206–23.
8. Robbins P, Pinder S, de Klerk N, Dawkins H, Harvey J, Sterrett G, et al. Histological grading of breast carcinomas: a study of interobserver agreement. *Hum Pathol*. 1995;26:873–9.
9. Polley M-YC, Leung SCY, McShane LM, Gao D, Hugh JC, et al. An international Ki67 reproducibility study. *J Natl Cancer Inst*. 2013;105:1897–906.
10. Rhodes A, Jasani B, Balaton AJ, Barnes DM, Anderson E, Bobrow LG, et al. Study of interlaboratory reliability and reproducibility of estrogen and progesterone receptor assays in Europe. Documentation of poor reliability and identification of insufficient microwave antigen retrieval time as a major contributory element of unrel. *Am J Clin Pathol*. 2001;115:44–58.
11. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Breast Cancer Guidelines (Versión 3 2015). Disponible en: <http://www.NNCN.org>. Consultado el 15/10/2015.
12. Senkus E, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rutgers E, et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015;26:v8–30.
13. Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A, Gelber RD, Gnant M, Piccart-Gebhart M, et al. Tailoring therapies - improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. *Ann Oncol*. 2015;26:1533–46.

14. Van Poznak C, Somerfield MR, Bast RC, Cristofanilli M, Goetz MP, Gonzalez-Angulo AM, et al. Use of Biomarkers to Guide Decisions on Systemic Therapy for Women With Metastatic Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 2015;33:2695–704.
15. Loprinzi CL, Thomé SD. Understanding the utility of adjuvant systemic therapy for primary breast cancer. *J Clin Oncol*. 2001;19:972–9.
16. Ravdin PM, Siminoff LA, Davis GJ, Mercer MB, Hewlett J, Gerson N, et al. Computer program to assist in making decisions about adjuvant therapy for women with early breast cancer. *J Clin Oncol*. 2001;19:980–91.
17. Espinosa E, Gámez-Pozo A, Sánchez-Navarro I, Pinto A, Castañeda CA, Ciruelos E, et al. The present and future of gene profiling in breast cancer. *Cancer Metastasis Rev*. 2012;31:41–6.
18. Perou CM, Sørli T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2000;406:747–52.
19. Klang SH, Hammerman A, Liebermann N, Efrat N, Doberne J, Hornberger J. Economic implications of 21-gene breast cancer risk assay from the perspective of an Israeli-managed health-care organization. *Value Health*. 2010;13:381–7.
20. Broeckel JA, Jacobsen PB, Balducci L, Horton J, Lyman GH. Quality of life after adjuvant chemotherapy for breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2000;62:141–50.
21. SEER Cancer Stat Factsheets Female Breast Cancer Natl Cancer Institute Bethesda, MD. Disponible en: <http://www.seercancer.gov/statfacts/html/breasthtml>. Consultado el 15/10/2015.
22. Sotiriou C, Phil D, Pusztai L. Gene-Expression Signatures in Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2009;360:790-800.
23. Manjili MH, Najarian K, Wang X-Y. Signatures of tumor-immune interactions as biomarkers for breast cancer prognosis. *Future Oncol*. 2012;8:703–11.
24. Schnitt SJ. Classification and prognosis of invasive breast cancer: from morphology to molecular taxonomy. *Mod Pathol*. 2010;23:S60–4.
25. Recommendations from the EGAPP Working Group: can tumor gene expression profiling improve outcomes in patients with breast cancer? *Genet Med*. 2009;11:66–73.
26. Cronin M, Pho M, Dutta D, Stephans JC, Shak S, Kiefer MC, et al. Measurement of Gene Expression in Archival Paraffin-Embedded Tissues. *Am J Pathol*. 2004;164:35–42.
27. Cronin M, Sangli C, Liu M-L, Pho M, Dutta D, Nguyen A, et al. Analytical Validation of the Oncotype DX Genomic Diagnostic Test for Recurrence Prognosis and Therapeutic Response Prediction in Node-Negative, Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer. *Clin Chem*. 2007;53:1084–91.

28. Sapino A, Roepman P, Linn SC, Snel MHJ, Delahaye LJM, van den Akker J, et al. MammaPrint Molecular Diagnostics on Formalin-Fixed, Paraffin-Embedded Tissue. *J Mol Diagn*. 2013;16:190–7.
29. Van 't Veer LJ, Dai H, van de Vijver MJ, He YD, Hart AAM, Mao M, et al. Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. *Nature*. 2002;415:530–6.
30. Glas AM, Floore A, Delahaye LJM, Witteveen AT, Pover RCF, Bakx N, et al. Converting a breast cancer microarray signature into a high-throughput diagnostic test. *BMC Genomics*. 2006;7:278.
31. Van de Vijver MJ, He YD, van't Veer LJ, Dai H, Hart A a M, Voskuil DW, et al. Number 25 a Gene-Expression Signature As a Predictor of Survival in Breast Cancer. *English J*. 2002;347:1999–2009.
32. Simon R. Roadmap for Developing and Validating Therapeutically Relevant Genomic Classifiers. *J Clin Oncol*. 2005;23:7332–41.
33. Simon RM, Paik S, Hayes DF. Use of archived specimens in evaluation of prognostic and predictive biomarkers. *J Natl Cancer Inst*. 2009;101:1446–52.
34. Paik S, Shak S, Tang G, Kim C, Baker J, Cronin M, et al. A Multigene Assay to Predict Recurrence of Tamoxifen-Treated, Node-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2004;351:2817–26.
35. Habel LA, Shak S, Jacobs MK, Capra A, Alexander C, Pho M, et al. A population-based study of tumor gene expression and risk of breast cancer death among lymph node-negative patients. *Breast Cancer Res*. 2006;8:R25.
36. Paik S, Tang G, Shak S, Kim C, Baker J, Kim W, et al. Gene Expression and Benefit of Chemotherapy in Women With Node-Negative, Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2006;24:3726–34.
37. Albain KS, Barlow WE, Shak S, Hortobagyi GN, Livingston RB, Yeh I-T, et al. Prognostic and predictive value of the 21-gene recurrence score assay in postmenopausal women with node-positive, oestrogen-receptor-positive breast cancer on chemotherapy: a retrospective analysis of a randomised trial. *Lancet Oncol*. 2010;11:55–65.
38. Dowsett M, Cuzick J, Wale C, Forbes J, Mallon EA, Salter J, et al. Prediction of Risk of Distant Recurrence Using the 21-Gene Recurrence Score in Node-Negative and Node-Positive Postmenopausal Patients With Breast Cancer Treated With Anastrozole or Tamoxifen: A TransATAC Study. *J Clin Oncol*. 2010;28:1829–34.
39. Goldstein LJ, Gray R, Badve S, Childs BH, Yoshizawa C, Rowley S, et al. Prognostic utility of the 21-gene assay in hormone receptor-positive operable breast cancer compared with classical clinicopathologic features. *J Clin Oncol*. 2008;26:4063–71.
40. Buyse M, Loi S, van't Veer L, Viale G, Delorenzi M, Glas a. M, et al. Validation and Clinical Utility of a 70-Gene Prognostic Signature for Women With Node-Negative Breast Cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2006;98:1183–92.

41. Bueno-de-Mesquita JM, van Harten WH, Retel VP, van 't Veer LJ, van Dam FS, Karsenberg K, et al. Use of 70-gene signature to predict prognosis of patients with node-negative breast cancer: a prospective community-based feasibility study (RASTER). *Lancet Oncol.* 2007;8:1079–87.
42. Bueno-de-Mesquita JM, Linn SC, Keijzer R, Wesseling J, Nuyten DS, Van Krimpen C, et al. Validation of 70-gene prognosis signature in node-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2009;117:483–95.
43. Wittner BS, Sgroi DC, Ryan PD, Bruinsma TJ, Glas AM, Male A, et al. Analysis of the MammaPrint Breast Cancer Assay in a Predominantly Postmenopausal Cohort. *Clin Cancer Res.* 2008;14:2988–93.
44. Mook S, Schmidt MK, Weigelt B, Kreike B, Eekhout I, van de Vijver MJ, et al. The 70-gene prognosis signature predicts early metastasis in breast cancer patients between 55 and 70 years of age. *Ann Oncol.* 2010;21:717–22.
45. Hartmann S, Gerber B, Elling D, Heintze K, Reimer T. The 70-Gene Signature as Prognostic Factor for Elderly Women with Hormone Receptor-Positive, HER2-Negative Breast Cancer. *Breast Care.* 2012;7:19–24.
46. Mook S, Schmidt MK, Viale G, Pruneri G, Eekhout I, Floore A, et al. The 70-gene prognosis-signature predicts disease outcome in breast cancer patients with 1–3 positive lymph nodes in an independent validation study. *Breast Cancer Res Treat.* 2009;116:295–302.
47. Saghatchian M, Mook S, Pruneri G, Viale G, Glas AM, Guerin S, et al. Additional prognostic value of the 70-gene signature (MammaPrint®) among breast cancer patients with 4–9 positive lymph nodes. *The Breast.* 2013;22:682–90.
48. Straver ME, Glas AM, Hannemann J, Wesseling J, van de Vijver MJ, Rutgers EJT, et al. The 70-gene signature as a response predictor for neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2010;119:551–8.
49. Drukker CA, van Tinteren H, Schmidt MK, Rutgers EJT, Bernards R, van de Vijver MJ, et al. Long-term impact of the 70-gene signature on breast cancer outcome. *Breast Cancer Res Treat.* 2014;143:587–92.
50. Cardoso F, Piccart-Gebhart M, Van't Veer L, Rutgers E. The MINDACT trial: the first prospective clinical validation of a genomic tool. *Mol Oncol.* 2007;1:246–51.
51. Sparano JA. TAILORx: trial assigning individualized options for treatment (Rx). *Clin Breast Cancer.* 2006;7:347–50.
52. Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, Pritchard KI, Albain KS, Hayes DF, et al. Prospective Validation of a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. *N Engl J Med.* En prensa 2015.
53. Erb C, Fox K, Patel M, et al. Evaluation of practice patterns in the treatment of node-negative, hormonereceptor positive breast cancer patients with the use of oncotype Dx assay at the University of Pennsylvania. En: 30th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium. San Antonio; 2007. Abstr 3082.

54. Liang H, Brufsky AM, Lembersky BB, Rastogi P, Vogel VG. A retrospective analysis of the impact of oncotype DX low recurrence score results on treatment decisions in a single academic breast cancer center. En: 30th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium. San Antonio; 2006. Abstr 3082
55. Oratz BR, Paul D, Cohn AL, Sedlacek SM. Impact of a Commercial Reference Laboratory Test Recurrence Score on Decision Making in Early-Stage Breast Cancer. *J Oncol Pract.* 2007;3:182-6.
56. Rayhanabad JA, Difronzo LA, Haigh PI, Romero L. Changing paradigms in breast cancer management: introducing molecular genetics into the treatment algorithm. *Am Surg.* 2008;74:887–90.
57. Thanasoulis T, Brown A, Frazier T. The role of Oncotype DX assay on appropriate treatment for estrogen positive, lymph node negative invasive breast cancer. En: American Society of Breast Surgeons Annual Meeting. Nueva York; 2008.
58. Asad J, Jacobson AF, Estabrook A, Smith SR, Boolbol SK, Feldman SM, et al. Does oncotype DX recurrence score affect the management of patients with early-stage breast cancer? *Am J Surg.* 2008;196:527–9.
59. Henry LR, Stojadinovic A, Swain SM, Prindiville S, Cordes R, Soballe PW. The influence of a gene expression profile on breast cancer decisions. *J Surg Oncol.* 2009;99:319–23.
60. Gregg X, Belnap T, Rowley B, Rees W. Experience with Use of the Oncotype DX Gene Assay Test in a Multicenter Community-Based Healthcare System. *Cancer Res.* 2014;69:6058–6058.
61. Lo SS, Mumby PB, Norton J, Rychlik K, Smerage J, Kash J, et al. Prospective multicenter study of the impact of the 21-gene recurrence score assay on medical oncologist and patient adjuvant breast cancer treatment selection. *J Clin Oncol.* 2010;28:1671–6.
62. Kamal AH, Loprinzi CL, Reynolds C, Dueck AC, Geiger XJ, Ingle JN, et al. Breast medical oncologists' use of standard prognostic factors to predict a 21-gene recurrence score. *Oncologist.* 2011;16:1359–66.
63. Oratz R, Kim B, Chao C, Skrzypczak S, Ory C, Bugarini R, et al. Physician survey of the effect of the 21-gene recurrence score assay results on treatment recommendations for patients with lymph node-positive, estrogen receptor-positive breast cancer. *J Oncol Pract.* 2011;7:94–9.
64. Haas JS, Liang S-Y, Hassett MJ, Shiboski S, Elkin EB, Phillips KA. Gene expression profile testing for breast cancer and the use of chemotherapy, serious adverse effects, and costs of care. *Breast Cancer Res Treat.* 2011;130:619–26.
65. Joh JE, Esposito NN, Kiluk J V, Laronga C, Lee MC, Loftus L, et al. The effect of Oncotype DX recurrence score on treatment recommendations for patients with estrogen receptor-positive early stage breast cancer and correlation with estimation of recurrence risk by breast cancer specialists. *Oncologist.* 2011;16:1520–6.

66. Ademuyiwa FO, Miller A, O'Connor T, Edge SB, Thorat M a, Sledge GW, et al. The effects of oncotype DX recurrence scores on chemotherapy utilization in a multi-institutional breast cancer cohort. *Breast Cancer Res Treat.* 2011;126:797–802.
67. Partin JF, Mamounas EP. Impact of the 21-gene recurrence score assay compared with standard clinicopathologic guidelines in adjuvant therapy selection for node negative, estrogen receptor positive breast cancer. *Annals of surgical oncology.* 2011;18:3399-406.
68. Hornberger J, Chien R, Krebs K, Hochheiser L. US Insurance Program's Experience With a Multigene Assay for Early-Stage Breast Cancer. *J Oncol Pract.* 2011;7:e38s – 45s.
69. Schneider JG, Khalil DN. Why does Oncotype DX recurrence score reduce adjuvant chemotherapy use? *Breast Cancer Res Treat.* 2012;134:1125–32.
70. Hassett MJ, Silver SM, Hughes ME, Blayney DW, Edge SB, Herman JG, et al. Adoption of gene expression profile testing and association with use of chemotherapy among women with breast cancer. *J Clin Oncol.* 2012;30:2218–26.
71. Vacirca JL, Tsai ML, Brufsky A, Michaelson RA, Smith FP, Schwartzberg LS, et al. Initial results from the 21-gene breast cancer assay registry: A prospective observational study in patients (pts) with ER+, early breast cancer (EBC). *J Clin Oncol.* 2013;31 suppl: abstr 565.
72. Nguyen MT, Stessin A, Nagar H, D'Alfonso TM, Chen Z, Cigler T, et al. Impact of Oncotype DX recurrence score in the management of breast cancer cases. *Clin Breast Cancer.* 2014;14:182–90.
73. Eiermann W, Rezai M, Kümmel S, Kühn T, Warm M, Friedrichs K, et al. The 21-gene recurrence score assay impacts adjuvant therapy recommendations for ER-positive, node-negative and node-positive early breast cancer resulting in a risk-adapted change in chemotherapy use. *Ann Oncol.* 2013;24:618–24.
74. Gligorov J, Pivot XB, Naman HL, Jacot W, Spaeth D, Misset JL, et al. Prospective study of the impact of using the 21-gene recurrence score assay on clinical decision making in women with estrogen receptor-positive, HER2-negative, early breast cancer in France. *J Clin Oncol.* 2012; 30 suppl: Abstr 568[^].
75. Holt S, Bertelli G, Humphreys I, Valentine W, Durrani S, Pudney D, et al. A decision impact, decision conflict and economic assessment of routine Oncotype DX testing of 146 women with node-negative or pN1mi, ER-positive breast cancer in the U.K. *Br J Cancer.* 2013;108:2250–8.
76. Albanell J, González a., Ruiz-borrego M, Alba E, García-saenz J a., Corominas JM, et al. Prospective transGEICAM study of the impact of the 21-gene recurrence score assay and traditional clinicopathological factors on adjuvant clinical decision making in women with estrogen receptor-positive (ER+) node-negative breast cancer. *Ann Oncol.* 2012;23:625–31.

77. Ozmen V, Atasoy A, Gokmen E, Ozdogan M, Guler EN, Uras C, et al. Results of the Turkish prospective multi-center study utilizing the 21-gene Onco type DX assay : Decision impact analysis . J Clin Oncol. 2015;33 suppl 5: Abstr e11515
78. Gerson Cwulich R, Alban de la Torre LF, Villalobos Prieto A, Serrano Olvera JA. Clinicopathological features, prognosis and influence in the adjuvant treatment of the risk recurrence groups determined by the 21 gene expression profile, Oncotype Dx®, in early breast cancer. Gac Med Mex. 2012;148:117–24.
79. Yamauchi J, Nakagawa C, Yamashige S, Takei H, Yoshida A, Chien R, et al. Decision Impact and Economic Evaluation of the 21-gene Recurrence Score (RS) Assay for Physicians and Patients in Japan. Disponible en: www.europeancancercongress.org/ecco_content/ECCO16_AbstractBook/files/assets/se0/page406.html.
80. Boer RH De, Baker C, Speakman D, Mann GB. Australian Decision Impact Study : The impact of Onco type DX Recurrence Score (RS) on adjuvant treatment decisions in hormone receptor positive (HR +), node negative (N0) and node positive (N+) early stage breast cancer (ESBC) in the Multidisciplinary Clinic (MDC). Cancer Res. 2011;71:Abstr P4-09-18.
81. Davidson JA, Cromwell I, Ellard SL, Lohrisch C, Gelmon KA, Shenkier T, et al. A prospective clinical utility and pharmacoeconomic study of the impact of the 21-gene Recurrence Score assay in oestrogen receptor positive node negative breast cancer. Eur J Cancer. 2013;49:2469–75.
82. Levine MN, Cochrane BL, Julian JA, Trudeau ME, Eisen A, Bedard PL, et al. Population-based evaluation of the 21-gene assay in treatment decision making for early breast cancer in Ontario. J Clin Oncol. 2014;32 suppl 15: Abstr 583.
83. Geffen DB, Abu-Ghanem S, Sion-Vardy N, Braunstein R, Tokar M, Ariad S, et al. The impact of the 21-gene recurrence score assay on decision making about adjuvant chemotherapy in early-stage estrogen-receptor-positive breast cancer in an oncology practice with a unified treatment policy. Ann Oncol. 2011;22:2381–6.
84. Broder MS, Sing AP. A Systematic Review of the Impact of Molecular Diagnostics on Treatment Decisions for Patients with Breast Cancer. The Journal of Oncopharmacology. 2013:131–43.
85. Hornberger J, Chien R. Metanalysis of the decision impact of the 21-gene breast cancer recurrence score in clinical practice. Proc SABCS 2010;Abstr P2-09-06.
86. Carlson JJ, Roth J. The impact of the Oncotype Dx Breast Cancer Assay in clinical practice: Systematic review and meta- analysis Breast Cancer Res. Treat. 2013;141:13-22.
87. Bighin C, Del Mastro L, Canavese G, Carli F, Taveggia P, Levaggi A, et al. Use in current clinical practice of 70-gene signature in early breast cancer. Int J Cancer. 2010;127:2736–7.
88. Chen E, Tong KB, Malin JL. Cost-effectiveness of 70-gene MammaPrint signature in node-negative breast cancer. Am J Manag Care. 2010;16:e333–42.

89. Exner R, Bago-Horvath Z, Bartsch R, Mittlboeck M, Retèl VP, Fitzal F, et al. The multigene signature MammaPrint impacts on multidisciplinary team decisions in ER+, HER2- early breast cancer. *Br J Cancer*. 2014;111:837–42.
90. Cusumano PG, Generali D, Ciruelos E, Manso L, Ghanem I, Lifrange E, et al. European inter-institutional impact study of MammaPrint. *Breast*. 2014;23:423–8.
91. Rouzier R, Pronzato P, Chéreau E, Carlson J, Hunt B, Valentine WJ. Multigene assays and molecular markers in breast cancer: systematic review of health economic analyses. *Breast Cancer Res Treat*. 2013;139:621–37.
92. Crespo C, Seguí MA, Cortés J, Luch A, Brosa M, Becerra V, et al. Head to head economic evaluation of two genomic profiles of recurrence risk for breast cancer, MammaPrint versus Oncotype Dx in Spain. *Value health*. 2013;16: A416. PCN139.
93. Prat A, Cheang MCU, Martín M, Parker JS, Carrasco E, Caballero R, et al. Prognostic significance of progesterone receptor-positive tumor cells within immunohistochemically defined luminal A breast cancer. *J Clin Oncol*. 2013;31:203–9.
94. Cheang MCU, Chia SK, Voduc D, Gao D, Leung S, Snider J, et al. Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2009;101:736–50.
95. American Joint Committee on Cancer. *AJCC Cancer Staging Handbook*. New York: Springer; 2010.
96. Elkin EB, Weinstein MC, Winer EP, Kuntz KM, Schnitt SJ, Weeks JC. HER-2 testing and trastuzumab therapy for metastatic breast cancer: a cost-effectiveness analysis. *J Clin Oncol*. 2004;22:854–63.
97. Hillner BE, Smith TJ. Efficacy and cost effectiveness of adjuvant chemotherapy in women with node-negative breast cancer. A decision-analysis model. *N Engl J Med*. 1991;324:160–8.
98. Hornberger J, Cosler LE, Lyman GH. Economic analysis of targeting chemotherapy using a 21-gene RT-PCR assay in lymph-node-negative, estrogen-receptor-positive, early-stage breast cancer. *Am J Manag Care*. 2005;11:313–24.
99. INE. Tablas de mortalidad de la población de España por año, sexo, edad y funciones. Año 2011. Disponible en URL: www.ine.es (consultado 28/10/2015).
100. Tsoi DT, Inoue M, Kelly CM, Verma S, Pritchard KI. Cost-effectiveness analysis of recurrence score-guided treatment using a 21-gene assay in early breast cancer. *Oncologist*. 2010;15:457–65.
101. Yang M, Rajan S, Issa AM. Cost effectiveness of gene expression profiling for early stage breast cancer: a decision-analytic model. *Cancer*. 2012;118:5163–70.
102. Arrospide A, Soto-Gordoa M, Acaiturri T, López-Vivanco G, Abecia LC, Mar J. [Cost of breast cancer treatment by clinical stage in the Basque Country, Spain]. *Rev Española Salud Pública*. 89:93–7.
103. BotPlus Web 2.0. Disponible en: <https://botplusweb.portalfarma.com/botplus.as.px> Consultado el 08/12/2015.

104. Calculadora Universal del Gasto por km de un Automóvil. Disponible en: http://dim.usal.es/eps/mmt/?page_id=990. Consultado el 08/12/2015.
105. Consorcio transportes Madrid. Tarifas anuales 2015. Disponible en: http://www.crtm.es/media/236503/tarifas_anual.pdf. Consultado el 08/12/2015.
106. Gamma Psicólogos. Tarifas. Disponible en: <http://gammapsicologosmadrid.es/tarifas/> Consultado el 08/12/2015.
107. Hassett MJ, O'Malley AJ, Pakes JR, Newhouse JP, Earle CC. Frequency and cost of chemotherapy-related serious adverse effects in a population sample of women with breast cancer. J Natl Cancer Inst. 2006;98:1108–17.
108. INE. Tablas de mortalidad de la población de España por año, sexo, edad y funciones. Año 2013. Disponible en: www.ine.es Consultado el 28/10/2015.
109. Isla D, González-Rojas N, Nieves D, Brosa M, Finnern HW. Treatment patterns, use of resources, and costs of advanced non-small-cell lung cancer patients in Spain: results from a Delphi panel. Clin Transl Oncol. 2011;13:460–71.
110. ORDEN 731/2013, de 6 de septiembre del Consejero de Sanidad, por la que se fijan los precios públicos por la prestación de los servicios y actividades de naturaleza sanitaria de la Red de Centros de la Comunidad de Madrid. BOCM Nº 215, 10 de septiembre de 2013: 8.
111. Resolución del director general del Servicio de Salud de modificación de los anexos 1 y 2 de la Orden de la consejera de Salud y Consumo de 22 de diciembre de 2006. BOIB Nº 40, 17 de marzo de 2012: 63.
112. Rubio-Terrés C, Echevarría A. Modelos de Markov: una herramienta útil para el análisis farmacoeconómico. Pharmacoeconomics Span Res Art. 2006; 3 (Suppl. 2): 71-8.
113. Tablas salariales servicio doméstico 2015. Disponible en: <http://www.mundojuridico.info/wp-content/uploads/2015/02/tablas-salariales-servicio-domestico-2015.jpg>. Consultado el 08/12/2015.
114. Taxi demo. Taxi Madrid. Disponible en: <http://www.taxi-demo.es/tarif-course-taxi-test>. Consultado el 08/12/2015.
115. PREGECAM (Programa de Predicción Genómica en Cáncer de Mama de la Comunidad de Madrid). XVIII Reunión de Red de Cribado. San Sebastián, 27-29 Mayo de 2015.
116. Knox S. Sample size calculation in economic evaluation. Cancer Research Economics Support Team (CREAST). Disponible en: http://www.crest.uts.edu.au/pdfs/Factsheet-Sample_Size_in_EE-FINAL.pdf Consultado el 28/03/2016.
117. Kaplan RM. The minimally clinically important difference in generic utility-based measures. COPD. 2005; 2: 91-7.
118. Walters SJ, Brazier JE. What is the relationship between the minimally important difference and health state utility values? The case of the SF-6D. Health Qual Life Outcomes. 2003; 1: 4.

119. Wee HL, Machin D, Loke WC, Li SC, Cheung YB, Luo N, et al. Assessing differences in utility scores: a comparison of four widely used preference-based instruments. *Value Health*. 2007; 10: 256-65.
120. Lidgren M, Wilking N, Jönsson B, Rehnberg C. Health related quality of life in different states of breast cancer. *Qual Life Res*. 2007;16:1073–81.
121. Retel VP, Joore MA, Knauer M, Linn SC, Hauptmann M, van Harten WH. Cost-effectiveness of the 70-gene signature versus St. Gallen guidelines and Adjuvant Online for early breast cancer. *Eur J Cancer*. 2010;8(Suppl):1382–91.
122. Ward S, Scope A, Rafia R, Pandor A, Harnan S, Evans P, et al. Gene expression profiling and expanded immunohistochemistry tests to guide the use of adjuvant chemotherapy in breast cancer management: a systematic review and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess*. 2013;17:1–302.
123. Campbell HE, Epstein D, Bloomfield D, Griffin S, Manca A, Yarnold J, et al. The cost-effectiveness of adjuvant chemotherapy for early breast cancer: A comparison of no chemotherapy and first, second, and third generation regimens for patients with differing prognoses. *Eur J Cancer*. 2011;47:2517–30.
124. Gold ME, Russell LB, Siegel JE, et al. *Cost-Effectiveness in Health and Medicine*. New York: Oxford University Press; 1996.
125. Briggs AH, Claxton K, Sculpher MJ. *Decision Modelling for Health Economic Evaluation*. Oxford: Oxford University Press; 2006.
126. Pettiti DB. *Meta-analysis, decision analysis and cost-effectiveness analysis. Metjods for quantitative synthesis in medecine*. New York; Oxford University Press, 1994.
127. Plan de Ordenación de Recursos Humanos del Servicio Madrileño de Salud. Disponible en:
http://www.madrid.org/cs/Satellite?cid=1354190900347&language=es&pagename=PortalSalud%2FPage%2FPTSA_pintarContenidoFinal&vest=1354190900347.
 Consultado el 15/02/2016.
128. Hanrahan EO, Valero V, Gonzalez-Angulo AM, Hortobagyi GN. Prognosis and management of patients with node-negative invasive breast carcinoma that is 1 cm or smaller in size (stage 1; T1a,bN0M0): a review of the literature. *J Clin Oncol*. 2006;24:2113–22.
129. Rullán Iriarte AJ, Quiroga García V, Dorca J, Morrilla I, Margeli M, Petit A, et al. Ahorro económico derivado de la firma de genes mammaprint (MMP) en la decisión de tratamiento adyuvante para mujeres con cáncer de mama precoz. Análisis de una cohorte (n=129) del Institut Catalá de Oncología (ICO). En: XV Congreso SEOM. Madrid; 2015. P-3.
130. Gasol Cudós A, Morales Murillo S, Córdova Ortega JF, Vilardell Villellas F, Sisó Raber C, Salud Salvia A, et al. factores clinico patológicos que pueden condicionar el resultaddo del test Oncotype Dx. En: XV Congreso SEOM. Madrid; 2015. P-21.
131. Álvarez López I, Churruca C, Ancizar N, Lahuerta A, Larburu L, Diaz de Cerio A, et al. Impacto del test “Oncotype Dx-Recurrence Score” en la propuesta de tratamiento

- adyuvante de las mujeres con cáncer de mama (CM) localizado T1-2N0-N1mi, Receptor Homonal positivo (RH+)/HER2 negativo. En: XV Congreso SEOM. Madrid; 2015. P-23.
132. Jimeno Mate R, Orbegoso Aguilar C, Mangas Izquierdo M, Muñiz Castrillo M, Mugica Estébanez M, Gonzáloz Gómez B, et al. Experiencia del uso de Symphony Mammaprint (SM) en el Servicio de Oncología Médica en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. En: XV Congreso SEOM. Madrid; 2015. P-20.
 133. Lozano R, Rodríguez CA, Marcos RA, Alfonso S, Guillén C, Rúa O, et al. Resultado del uso de plataformas genómicas en la toma de decisiones en el tratamiento adyuvante del cáncer de mama (CM). Experiencia preliminar de un único centro. En: XV Congreso SEOM. Madrid; 2015. P-38.
 134. Moreno Vega AL, Morales Estévez C, Porras Quintela I, Rodríguez Alonso B, Fuentes Vaamonde H, Sánchez Mauriño P, et al. Análisis de la aplicación de las plataformas génicas (PG) en la decisión de tratamiento del cáncer de mama precoz (CMP) en nuestro centro. En: XV Congreso SEOM. Madrid; 2015. P-4.
 135. Kim C, Paik S. Gene-expression-based prognostic assays for breast cancer. *Nat Rev Clin Oncol*. 2010;7:340–7.
 136. Bueno-de-Mesquita JM, Linn SC, Keijzer R, Wesseling J, Nuyten DSA, van Krimpen C, et al. Validation of 70-gene prognosis signature in node-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2009;117:483–95.
 137. Retèl VP, Joore MA, van Harten WH. Head-to-head comparison of the 70-gene signature versus the 21-gene assay: cost-effectiveness and the effect of compliance. *Breast Cancer Res Treat*. 2012;131:627–36.
 138. Lakhani A, Guo R, Duan X, Ersahin C, Gaynor ER GC. Metabolic Syndrome and Recurrence within the 21-Gene Recurrence Score Assay Risk Categories in Lymph Node Negative Breast Cancer. En: San Antonio Breast Cancer Symposium. Texas; 2013. PD10-02.
 139. Shivers SC, Clark L, Esposito N, Howard N, King J, Acs G, et al. Direct Comparison of Risk Classification between Mammaprint, Oncotype Dx and MammoStrat assays in patients with early stage breast cancer. *Cancer Res*. 2013;73: P6-06-02.
 140. Dabbs DJ, Brufsky A, Jankowitz RC, Puhalla S, Lee A, Oesterreich S, et al. Compariosn of test results and clinical outcomes of patients assessed with both MammaPrint and Oncotype Dx with pathologic variables: An independent study. *J Clin Oncol*. 2014; 32 suppl 5: abstr 550.
 141. Maroun R, Saleh R, Asselah J, Omeroglu A, Gulbeyaz A, Meterissian SH, et al. A head-to-head comparison of Mammaprint and Oncotype Dx: A McGill University Health Centre Experience. *J Clin Oncol*. 2015;33 suppl 15: abstr 11017.
 142. Harbeck N, Sotlar K, Wuerstlein R, Doisneau-Sixou S. Molecular and protein markers for clinical decision making in breast cancer: today and tomorrow. *Cancer Treat Rev*. 2014;40:434–44.

143. Tsai M, Untch S, Blumencranz L, Treece T, Lo S, Soliman H. The 70-gene signature provides risk stratification and treatment guidance for patients classified as intermediate by the 21-gene assay. En: American Society of Clinical Oncology Annual Meeting. Chicago; 2016. PD-125624.
144. Bárcena CH, Sinha AK, Singareeka A, Hsu L, Patangan MG, Chávez Mac-Gregor M. Outcomes after chemotherapy in early-stage breast cancer (EBC) patients who underwent a 21-gene expression assay. En: American Society of Clinical Oncology Annual Meeting. Chicago; 2016. PD-125456
145. Fried G, Moskovitz M. Retrospective analysis of treatment decisions in patients with intermediate recurrence score results. En: St. Gallen Breast Cancer Conference. Switzerland; 2013. P-200.
146. Chen J, Xian W, Christos P, Dattatreya N, Formenti S, Hagar H. Practice patterns and outcomes for hormone receptor positive and node negative breast cancer patients with intermediate risk Oncotype Dx scores: Analysis of the National Cancer Database. En: American Society of Clinical Oncology Annual Meeting. Chicago; 2016. PD-125504
147. United States National Institutes of Health. Clinicaltrials.gov [Sitio en internet]. Tamoxifen citrate, letrozole, anastrozole or exemestane with or without chemotherapy in treating patients with invasive RXPONDER breast cancer [actualizado en septiembre 2015; citado 7 Noviembre 2015]. Disponible en: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01272037>.
148. Sahebjam S, Aloyz R, Pilavdzic D, Brisson M-L, Ferrario C, Bouganim N, et al. Ki 67 is a major, but not the sole determinant of Oncotype Dx recurrence score. *Br J Cancer*. 2011;105:1342–5.
149. Clark BZ, Dabbs DJ, Cooper KL, Bhargava R. Impact of progesterone receptor semiquantitative immunohistochemical result on Oncotype DX recurrence score: a quality assurance study of 1074 cases. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2013;21:287–91.
150. Markopoulos C, Xepapadakis G, Venizelos V, Tsiftoglou A, Mitsis J, Panoussis D, et al. Clinical experience of using Oncotype DX as an additional treatment decision tool in early breast cancer - a retrospective analysis from 5 Greek institutions. *Eur J Surg Oncol*. 2012;38:413–9.
151. Wolf I, Ben-Baruch N, Shapira-Frommer R, Rizel S, Goldberg H, Yaal-Hahoshen N, et al. Association between standard clinical and pathologic characteristics and the 21-gene recurrence score in breast cancer patients: A population-based study. *Cancer*. 2008;112:731–6.
152. Shapiro CL, Recht A. Side effects of adjuvant treatment of breast cancer. *N Engl J Med*. 2001;344:1997–2008.
153. Swain SM, Whaley FS, Ewer MS. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials. *Cancer*. 2003;97:2869–79.

154. Smith RE, Bryant J, DeCillis A, Anderson S. Acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome after doxorubicin-cyclophosphamide adjuvant therapy for operable breast cancer: the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Experience. *J Clin Oncol*. 2003;21:1195–204.
155. Jones SE, Savin M a., Holmes F a., O'Shaughnessy J a., Blum JL, Vukelja S, et al. Phase III Trial Comparing Doxorubicin Plus Cyclophosphamide With Docetaxel Plus Cyclophosphamide As Adjuvant Therapy for Operable Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2006;24:5381–7.
156. Giordano SH, Lin Y-L, Kuo YF, Hortobagyi GN, Goodwin JS. Decline in the Use of Anthracyclines for Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2012;30:2232–9.
157. Mamounas EP, Bryant J, Lembersky B, Fehrenbacher L, Sedlacek SM, Fisher B, et al. Paclitaxel after doxorubicin plus cyclophosphamide as adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer: results from NSABP B-28. *J Clin Oncol*. 2005;23:3686–96. doi:10.1200/JCO.2005.10.517.
158. Blum JL, Flynn PJ, Yothers G, Asmar L, Geyer CE, Jacobs SA, et al. Interim joint analysis of the ABC (anthracyclines in early breast cancer) phase III trials (USOR 06-090, NSABP B-46I/USOR 07132, NSABP B-49) comparing docetaxel + cyclophosphamide (TC) v anthracycline/taxane-based chemotherapy regimens (TaxAC) in women with high-risk, HER-negative breast cancer. *J Clin Oncol*. 2016; 34,suppl; abstr 1000.
159. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2000;406:747–52.
160. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2012;490:61–70.
161. Arrechea Irigoyen MA, Vicente García F, Córdoba Iturriagagoitia A, Ibáñez Beroiz B, Santamaría Martínez M, Guillén Grima F. Subtipos moleculares del cáncer de mama: implicaciones pronósticas y características clínicas e inmunohistoquímicas. *An Sist Sanit Navar*. 2011;34:219–33.
162. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, Gelber RD, Thürlimann B, Senn H-J. Strategies for subtypes--dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Ann Oncol*. 2011;22:1736–47.
163. Efrat N, Rizel S, Yerushalmi R, Nisenbaum B, Gabizon A, Steiner M, et al. Differences in recurrence score (RS) results between Luminal A and Luminal B breast cancer subtypes. En: *St Gallen Breast Cancer Conference*. Switzerland; 2013. P141.
164. Estévez L, Calvo I, Fernández Abad M, Cruz JJ, Suárez A, López Ríos F, at al. Can Oncotype DX recurrence score (RS) be used in Luminal A and Luminal B breast cancer patients (pts) to predict the likely benefit of chemotherapy? A retrospective unicentric study in Spanish population. *J Clin Oncol*. 2013;31 suppl 26:abstr 40.

165. O'Neill SC, Brewer NT, Lillie SE, Morrill EF, Dees EC, Carey LA, et al. Women's interest in gene expression analysis for breast cancer recurrence risk. *J Clin Oncol*. 2007;25:4628–34.
166. Lipkus IM, Vadaparampil ST, Jacobsen PB, Miree CA. Knowledge about genomic recurrence risk testing among breast cancer survivors. *J Cancer Educ*. 2011;26:664–9.
167. Tzeng JP, Mayer D, Richman AR, Lipkus I, Han PK, Valle CG, et al. Women's experiences with genomic testing for breast cancer recurrence risk. *Cancer*. 2010;116:1992–2000.
168. Richman AR, Tzeng JP, Carey LA, Retèl VP, Brewer NT. Knowledge of genomic testing among early-stage breast cancer patients. *Psychooncology*. 2011;20:28–35.
169. Lillie SE, Brewer NT, O'Neill SC, Morrill EF, Dees EC, Carey LA, et al. Retention and use of breast cancer recurrence risk information from genomic tests: the role of health literacy. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2007;16:249–55.
170. Brewer NT, Edwards AS, O'Neill SC, Tzeng JP, Carey LA, Rimer BK. When genomic and standard test results diverge: implications for breast cancer patients' preference for chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat*. 2009;117:25–9.
171. Pellegrini I, Rapti M, Extra J-M, Petri-Cal A, Apostolidis T, Ferrero J-M, et al. Tailored chemotherapy based on tumour gene expression analysis: breast cancer patients' misinterpretations and positive attitudes. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2012;21:242–50.
172. Bombard Y, Rozmovits L, Trudeau ME, Leighl NB, Deal K, Marshall DA. Patients' perceptions of gene expression profiling in breast cancer treatment decisions. *Curr Oncol*. 2014;21:e203–11.
173. Hack TF, Degner LF, Watson P, Sinha L. Do patients benefit from participating in medical decision making? Longitudinal follow-up of women with breast cancer. *Psychooncology*. 2006;15:9–19.
174. Lyman GH, Cosler LE, Kuderer NM, Hornberger J. Impact of a 21-gene RT-PCR assay on treatment decisions in early-stage breast cancer: an economic analysis based on prognostic and predictive validation studies. *Cancer*. 2007;109:1011–8.
175. Kondo M, Hoshi SL, Ishiguro H, Yoshibayashi H, Toi M. Economic evaluation of 21-gene reverse transcriptase-polymerase chain reaction assay in lymph-node-negative, estrogen-receptor-positive, early-stage breast cancer in Japan. *Breast Cancer Res Treat*. 2008;112:175–87.
176. Cosler LE, Lyman GH. Economic analysis of gene expression profile data to guide adjuvant treatment in women with early-stage breast cancer. *Cancer Invest*. 2009;27:953–9.
177. De Lima Lópes G, Chien G, Hornberger J. Cost-benefit analysis of a 21-gene recurrence score for early-stage breast cancer in Singapore. En: *ISPOR 4th Asian Pacific Conference*, Phuket. Septiembre 2010.

178. O'Leary B, Foteff C, Byron K, Chang C, Chao C, Ng C, et al. Cost-effectiveness of the Oncotype Dx® assay in Australia. An exploratory analysis. En: ISPOR 4th Asian Pacific Conference, Phuket. Septiembre 2010.
179. De Lima Lopes G, Chien R, Hornberger J. Cost-benefit analysis of the 21-gene recurrence score for early stage breast cancer in Singapore. En: 12th St. Gallen International Breast Cancer Conference, St. Gallen. 16-19 Marzo 2011.
180. Hall PS, McCabe C, Stein RC, Cameron D. Economic evaluation of genomic test-directed chemotherapy for early-stage lymph node-positive breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2012;104:56–66.
181. Holt SDH, Bennet H, Bertelli G, Valentine WJ, Phillips CJ. Cost effectiveness evaluation of the oncotype breast cancer assay in clinical practice in the UK. En: 34th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium. 6-10 Diciembre 2011.
182. Kondo M, Hoshi S-L, Yamanaka T, Ishiguro H, Toi M. Economic evaluation of the 21-gene signature (Oncotype DX) in lymph node-negative/positive, hormone receptor-positive early-stage breast cancer based on Japanese validation study (JBCRG-TR03). *Breast Cancer Res Treat.* 2011;127:739–49.
183. Lacey L, Chien R, Hornberger J. Cost-utility of the 21-gene breast cancer assay (Oncotype Dx®) in the Irish healthcare setting. En: 34th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium. 6-10 Diciembre 2011.
184. Paulden M, Franek J, Pham B, Krahn M. Gene expression profiling for guiding adjuvant chemotherapy decisions in women with early breast cancer: A cost-effectiveness analysis of 1000 strategies for the provision of Adjuvant! Online Oncotype Dx® and chemotherapy. *Value Heal.* 2011;14:A167.
185. Vanderlaan BF, Broder MS, Chang EY, Oratz R, Bentley TGK. Cost-effectiveness of 21-gene assay in node-positive, early-stage breast cancer. *Am J Manag Care.* 2011;17:455–64.
186. Lamond NWD, Skedgel C, Rayson D, Lethbridge L, Younis T. Cost-utility of the 21-gene recurrence score assay in node-negative and node-positive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2012;133:1115–23.
187. Madaras B, Rózsa P, Gerencsér Z, Radovics T, Lang I, Nagy Z, et al. 347 The Impact of Chemotherapeutic Regimens On the Cost-utility Analysis of Oncotype DX Assay. *Eur J Cancer.* 2012;48:S144.
188. Oestreicher N, Ramsey SD, Linden HM, McCune JS, van't Veer LJ, Burke W, et al. Gene expression profiling and breast cancer care: what are the potential benefits and policy implications? *Genet Med.* 7:380–9.
189. Kondo M, Hoshi S-L, Ishiguro H, Toi M. Economic evaluation of the 70-gene prognosis-signature (MammaPrint®) in hormone receptor-positive, lymph node-negative, human epidermal growth factor receptor type 2-negative early stage breast cancer in Japan. *Breast Cancer Res Treat.* 2012;133:759–68.

190. Epstein AJ, Wong Y-N, Mitra N, Vachani A, Hin S, Yang L, et al. Adjuvant Chemotherapy Use and Health Care Costs After Introduction of Genomic Testing in Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2015;33:4259–67.
191. Gol Montserrat J, García López JL, del Llano Señaris JE, Martín del Burgo M, Quecedo Gutierrez L. Análisis de costes indirectos. El caso del cáncer. 1ª ed. Madrid. Fundación Gaspar Casal. 2015. 196p.
192. Shak S, Petkov VI, Miller DP, Howlader N, Gliner N, Howe W, et al. Breast cancer specific survival in 38,568 patients with node negative hormone receptor positive invasive breast cancer and Oncotype DX recurrence score results in the SEER database. En: San Antonio Breast Cancer Symposium. Texas; 2015. P5-15-01.
193. Stemmer SM, Steiner M, Rizel S, Soussan Gutman L, Geffen DB, Nisenbaum B, et al. Reallife analysis evaluating 1594 N0/Nmic breast cancer patients for whom treatment decisions incorporated the 21gene recurrence score result: 5year KM estimate for breast cancer specific survival with recurrence score results ≤ 30 is > 98%. En: San Antonio Breast Cancer Symposium. Texas; 2015. P5-08-02.
194. Piccart M, Rutgers E, Veer L van' t, Slaets L, Delaloge S, Viale G, et al. Primary analysis of the EORTC 10041/ BIG 3-04 MINDACT study: a prospective, randomized study evaluating the clinical utility of the 70-gene signature (MammaPrint) combined with common clinical-pathological criteria for selection of patients for adjuvant chemotherapy in breast cancer with 0 to 3 positive lymph nodes. En: American Association Cancer Research Annual Meeting. New Orleans; 2016. Abstr CT039.
195. Parker JS, Mullins M, Cheang MCU, Leung S, Voduc D, Vickery T, et al. Supervised risk predictor of breast cancer based on intrinsic subtypes. *J Clin Oncol*. 2009;27:1160–7.
196. Filipits M, Rudas M, Jakesz R, Dubsky P, Fitzal F, Singer CF, et al. A new molecular predictor of distant recurrence in ER-positive, HER2-negative breast cancer adds independent information to conventional clinical risk factors. *Clin Cancer Res*. 2011;17:6012–20.
197. Azim HA, Michiels S, Zagouri F, Delaloge S, Filipits M, Namer M, et al. Utility of prognostic genomic tests in breast cancer practice: The IMPAKT 2012 Working Group Consensus Statement. *Ann Oncol*. 2013;24:647–54.

Anexos

TESIS DOCTORAL

FORMULARIO DE REGISTRO INICIAL									
Fecha (dd/mm/aa):		Centro Hospitalario:							
Nombre del Patólogo:									
Nombre del Oncólogo peticionario:									
DATOS DE LA PACIENTE									
N Historia Clínica		Número de registro de la paciente:							
DNI									
Fecha de nacimiento:		Fecha de cirugía:							
Situación general de la paciente:		ECOG:		Premenopáusica:		SI		No	
Contraindicaciones para quimioterapia sistémica:				SI		No			
Patologías concomitantes a destacar:									
CARACTERÍSTICAS DEL TUMOR									
Tipo histológico:		<input type="radio"/> Carcinoma ductal infiltrante		<input type="radio"/> Carcinoma medular					
		<input type="radio"/> Carcinoma lobulillar infiltrante		<input type="radio"/> Carcinoma metaplásico					
		<input type="radio"/> Carcinoma papilar		<input type="radio"/> Otros (especificar):					
Grado		Bajo		Ganglio centineal realizado:					
		Intermedio		Ganglio centineal positivo:					
		Alto		Linfadenectomía axilar realizada:					
Estado:		pT		Nº de ganglios extirpados:					
		pN		Nº de ganglios positivos:					
		pM		Receptores de estrógenos (porcentaje)					
Tamaño tumoral (en mm.):				Receptores de progesterona (porcentaje)					
Otras características tumorales:									
Micrometástasis axilares:		SI		No		Desconocido			
Invasión linfovascular:		SI		No		Desconocido			
Tasa de proliferación (Ki-67) en %:				Desconocido					
HER2		Resultado IHC		Positivo		Negativo		Equivoco	
		Resultado FISH		Positivo		Negativo			
Otros factores que considere relevantes:									

CUESTIONARIO PREVIO A LA REALIZACIÓN DEL TEST									
Antes de solicitar el test genómico: ¿Cuál de las siguientes opciones mencionadas a continuación recomendaría ahora con la información de que dispone? (Por favor, marque con X una única opción)									
Solo observar		Otros (Por favor, especifique):							
Quimioterapia									
Tratamiento hormonal									
Tratamiento combinado (QT+HT)									
Radioterapia									
Indique qué pauta de tratamiento recomendaría (marque una sola opción para la pauta de quimioterapia que indicaría, si procede, y otra única opción para la pauta de hormonoterapia que indicaría, si procede)									
Quimioterapia		Hormonoterapia							
CMF		Tamoxifeno							
AC/EC		Inhibidores de la Aromatasa (IA)							
FAC/FEC		Tamoxifeno + IA							
Antras + Taxol		IA + Tamoxifeno							
Antras + Taxidere		Análogos de LHRH + Tamoxifeno							
Docetaxel + Ciclofosfamida		Análogos de LHRH + IA							
Otros (por favor, especifique):		Otros (por favor, especifique):							
Por favor, indique brevemente si ha tenido usted en cuenta información adicional a la ya recogida en el formulario que influya en las indicaciones que realizaría (de tipo clínico, social, etc)									
Para la recomendación realizada en las respuestas anteriores ¿Cuál es su grado de confianza respecto a curación? (Por favor marque solo una opción)									
Total		Alta		Intermedia		Baja			
Comentarios (libre):									
Test genómico solicitado:		ONCOTYPE		MAMMA PRINT					
El peticionario garantiza la exhaustividad y exactitud de los datos incluidos en el presente cuestionario.									
Por favor, guarde este cuestionario en un lugar seguro al que tenga acceso el oncólogo de referencia del proyecto en su centro. Le sugerimos que incluya en el nombre el archivo el número de registro del paciente y el indicativo "pre" para facilitar la gestión.									

Anexo 1. PRE-TEST: Formulario de registro previo a la realización del test genómico

RESULTADOS DEL TEST GENÓMICO				
Nº Historia Clínica:	Número de registro de la paciente:			
DNI:	Fecha de cumplimentación de este formulario: (dd/mm/aa)			
RESULTADOS OBTENIDOS				
RS:				
Oncoctype DX:	<input type="radio"/> Bajo riesgo <18	Mammaprint: Riesgo de desarrollar metástasis en 10 años	Alto <input type="radio"/>	
Reurrence Score:	<input type="radio"/> Intermedio 18-31		Bajo <input type="radio"/>	
	<input type="radio"/> Alto riesgo >31			
Receptores test genómico	R. de estrógenos	<input type="radio"/> Positivo	R. de progesterona	<input type="radio"/> Positivo
		<input type="radio"/> Negativo		<input type="radio"/> Negativo
HER 2 (marque con una X)	<input type="radio"/> Positivo	<input type="radio"/> Negativo		

CUESTIONARIO POSTERIOR A LA REALIZACIÓN DEL TEST			
Tras revisar los resultados del test: ¿Cuál de las siguientes opciones mencionadas a continuación ha indicado a su paciente? (Por favor marque sólo una opción):			
<input type="radio"/> Sólo observar			
<input type="radio"/> Quimioterapia			
<input type="radio"/> Tratamiento hormonal			
<input type="radio"/> Tratamiento combinado (QT+HT)			
<input type="radio"/> Radioterapia			
Otros (Por favor, especifique):			

Indique que pauta de tratamiento ha indicado (marque con una X la pauta de quimioterapia en el caso de que la haya indicado, y con otra X la pauta de hormonoterapia en el caso de que la haya indicado)			
Quimioterapia		Hormonoterapia	
<input type="checkbox"/> CMF		<input type="checkbox"/> Tamoxifeno	
<input type="checkbox"/> AC/EC		<input type="checkbox"/> Inhibidores de la Aromatasa (IA)	
<input type="checkbox"/> FAC/EEC		<input type="checkbox"/> Tamoxifeno + IA	
<input type="checkbox"/> Antras + Taxol		<input type="checkbox"/> IA + Tamoxifeno	
<input type="checkbox"/> Antras + Taxotere		<input type="checkbox"/> Análogos de LHRH + Tamoxifeno	
<input type="checkbox"/> Docetaxel + Ciclofosfamida		<input type="checkbox"/> Análogos de LHRH + IA	
<input type="checkbox"/> Otros (por favor, especifique):		<input type="checkbox"/> Otros (por favor, especifique):	
Por favor, indique brevemente si ha tenido usted en cuenta información adicional a la ya recogida en el formulario que influya en las indicaciones que realizaría (de tipo clínico, social, etc)			

Para la indicación realizada en las respuestas anteriores, ¿cuál es su grado de confianza respecto a la curación ? (por favor marque sólo una opción)			
Total	Alta	Intermedia	Baja
¿Considera que ha sido útil la realización del test? Por favor, valore su utilidad en una escala del 1 al 4, siendo 1 la puntuación más baja (menor utilidad) y 4 la más alta (mayor utilidad). (marque sólo una)			
1	2	3	4
Comentarios (libre):			

Anexo 2. POST-TEST: Formulario de registro posterior a la realización del test genómico

DATOS DE CLASIFICACIÓN		DATOS RELATIVOS A LA UTILIZACIÓN DE LOS TEST	
1. Fecha de nacimiento		13. ¿Tenía usted conocimientos previos acerca de los Predictores genómicos?	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
2. Fecha de hoy		14. ¿Cuál es su grado de confianza respecto a la curación?	<input type="checkbox"/> Total <input type="checkbox"/> Alto <input type="checkbox"/> Intermedio <input type="checkbox"/> Bajo
3. Estudios del encuestado	<input type="checkbox"/> Menos de primarios <input type="checkbox"/> Primarios <input type="checkbox"/> Secundarios <input type="checkbox"/> Universitarios <input type="checkbox"/> No sabe/ No contesta	15. ¿Considera que es, o ha sido útil, la realización del test?	<input type="checkbox"/> Total <input type="checkbox"/> Muy útil <input type="checkbox"/> Utilidad intermedia <input type="checkbox"/> Utilidad baja
4. Ocupación del encuestado	<input type="checkbox"/> Ocupado <input type="checkbox"/> Pensionista <input type="checkbox"/> Estudiante <input type="checkbox"/> Sus labores <input type="checkbox"/> Desempleo <input type="checkbox"/> No sabe/ No contesta	16. ¿Cómo describiría su seguridad con la decisión tomada?	<input type="checkbox"/> Totalmente de acuerdo <input type="checkbox"/> De acuerdo <input type="checkbox"/> Indiferente <input type="checkbox"/> En desacuerdo
5. Lugar de nacimiento del encuestado	<input type="checkbox"/> España <input type="checkbox"/> Otro. Especificar _____ <input type="checkbox"/> No contesta	17. En relación a la decisión del tratamiento, ¿cree que ha hecho una elección bien informada?	<input type="checkbox"/> Totalmente de acuerdo <input type="checkbox"/> De acuerdo <input type="checkbox"/> Indiferente <input type="checkbox"/> En desacuerdo
A continuación le vamos a pedir que responda a una serie de preguntas relativas al tratamiento que ha sido recomendado (PRE TEST) o pautado (POST TEST) por su oncólogo.			
DATOS RELATIVOS A LA ELECCIÓN DEL TRATAMIENTO			
6. ¿Qué tratamiento ha sido recomendado/pautado por su médico?	<input type="checkbox"/> Terapia hormonal <input type="checkbox"/> Quimioterapia <input type="checkbox"/> Terapia hormonal + quimioterapia <input type="checkbox"/> Ninguno de los anteriores <input type="checkbox"/> No lo sabe	Por último, agradeceríamos leyerá las siguientes afirmaciones y marcará la casilla de la derecha en función de la respuesta que describa mejor cómo se siente en general.	
7. ¿Está satisfecha con esa elección?	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	DATOS RELATIVOS A SU ESTADO EMOCIONAL	
8. En caso de respuesta negativa a la anterior pregunta, por favor, indique su preocupación. Si no, pase a la siguiente pregunta.	<input type="checkbox"/> Efectos Adversos <input type="checkbox"/> Inconvenientes <input type="checkbox"/> Ineficacia <input type="checkbox"/> Otros:	18. He aceptado mi enfermedad	<input type="checkbox"/> Nada <input type="checkbox"/> Un poco <input type="checkbox"/> Algo <input type="checkbox"/> Mucho <input type="checkbox"/> Muchísimo
9. En caso de que le haya sido recomendado/pautado el tratamiento con quimioterapia, ¿qué beneficio cree que le reporta?	<input type="checkbox"/> Bajo <input type="checkbox"/> Incierto <input type="checkbox"/> Alto <input type="checkbox"/> No disponible	19. Estoy satisfecha con cómo me estoy enfrentando a mi enfermedad	<input type="checkbox"/> Nada <input type="checkbox"/> Un poco <input type="checkbox"/> Algo <input type="checkbox"/> Mucho <input type="checkbox"/> Muchísimo
10. ¿Cuál cree que es la probabilidad de padecer efectos adversos temporales (pueden aparecer durante el tratamiento con quimioterapia incluyendo náuseas, vómitos, pérdida de cabello, fiebre...)?	<input type="checkbox"/> Bajo <input type="checkbox"/> Moderado <input type="checkbox"/> Alto	20. Estoy perdiendo las esperanzas en la lucha contra mi enfermedad	<input type="checkbox"/> Nada <input type="checkbox"/> Un poco <input type="checkbox"/> Algo <input type="checkbox"/> Mucho <input type="checkbox"/> Muchísimo
11. ¿Cuál cree que es la probabilidad de padecer efectos adversos permanentes (menopausia...)?	<input type="checkbox"/> Bajo <input type="checkbox"/> Moderado <input type="checkbox"/> Alto	21. Me preocupa que mi enfermedad empeore	<input type="checkbox"/> Nada <input type="checkbox"/> Un poco <input type="checkbox"/> Algo <input type="checkbox"/> Mucho <input type="checkbox"/> Muchísimo
12. Indique la confianza en su oncólogo	<input type="checkbox"/> Total <input type="checkbox"/> Intermedia <input type="checkbox"/> Ninguna	22. Estoy satisfecha con mi calidad de vida actual	<input type="checkbox"/> Nada <input type="checkbox"/> Un poco <input type="checkbox"/> Algo <input type="checkbox"/> Mucho <input type="checkbox"/> Muchísimo

Anexo 3. Cuestionario para la estimación del impacto del uso de los test genómicos bajo la perspectiva de las pacientes.

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LA REALIZACIÓN DE TEST GENÓMICO
ONCOTYPE

El cáncer de mama es una enfermedad heterogénea, compuesta por diferentes tipos de tumores que responden de manera diferente a los tratamientos.

El tratamiento médico adyuvante del cáncer de mama tiene como objetivo completar la cirugía realizada sobre la mama y axila, disminuyendo el riesgo de que la enfermedad reaparezca en otros sitios del organismo. Existen tres tipos de tratamiento médico adyuvante en las pacientes con cáncer de mama: quimioterapia, hormonoterapia y agentes específicos como el anticuerpo monoclonal anti-HER2 (por ejemplo, trastuzumab).

Los criterios clásicos en los que se basa la elección del tratamiento adyuvante más adecuado son: tamaño tumoral, expresión positiva para receptores hormonales y HER-2, afectación ganglionar, índice de proliferación y grado de diferenciación tumoral, de acuerdo con las recomendaciones de diferentes guías clínicas internacionales y nacionales.

El estudio del tumor mamario mediante una prueba genómica tiene como objetivo añadir información sobre el pronóstico del tumor y la posible respuesta al tratamiento adyuvante en aquellas pacientes en que existan dudas razonables sobre la utilidad de la quimioterapia de acuerdo con los criterios clásicos.

El ConcoType DA_v en particular, analiza la información de 21 genes del cáncer de mama y, tras obtener los datos del tumor de la paciente otorga un índice de recurrencia (Recurrence Score®) en una escala del 0 al 100. Con ello se clasifica al tumor concreto en riesgo bajo (<18), medio (18-30) o alto (>30). Aquellos tumores clasificados como riesgo bajo presentan alta sensibilidad, a las hormonas con un menor beneficio del tratamiento con quimioterapia. Aquellos casos catalogados como riesgo alto presentan una menor sensibilidad a las hormonas y un mayor beneficio de recibir tratamiento con quimioterapia. En el caso de obtener un riesgo intermedio debe valorarse riesgo-beneficio terapéutico individualizado del uso de quimioterapia más tratamiento hormonal frente a únicamente tratamiento hormonal.

Una vez que usted confirme y acepte la realización del test genómico, una muestra de su tumor se mandará al Laboratorio de Genomic Health Inc. en California, EEUU.

donde se procederá a su análisis. Posteriormente se remitirán los resultados al médico solicitante y se procederá a la devolución al hospital de la muestra tumoral previamente enviada.

La Comunidad de Madrid sufragará el test Oncotype Dx, pero se precisa recoger los datos de las pacientes para analizar su eficacia en nuestro medio a largo plazo. Cuando los resultados son recibidos por el oncólogo, éste informará de los mismos a la paciente y la ofrecerá la terapia adyuvante más adecuada a sus características específicas. Por tanto, este estudio no implica costes económicos para la paciente. El resultado obtenido con esta técnica puede ser utilizado para realizar un estudio del coste-beneficio de la prueba previa anotización de todos sus datos personales.

Para poder llevar a cabo este estudio necesitamos tener acceso a los datos clínicos y anatomopatológicos de cada una de las pacientes que aceptan la realización del test, manteniendo en todo caso la confidencialidad de los datos personales, según determina la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre de 1999, de Protección de Datos de Carácter Personal.

En virtud de la legislación actual de protección de datos personales (Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre de 1999, de Protección de Datos de Carácter Personal), según la citada Ley, el consentimiento para el tratamiento de sus datos personales y para su cesión es revocable. Por lo tanto, en cualquier momento usted puede ejercer su derecho de acceso, rectificación, oposición y cancelación de sus datos dirigiéndose al Investigador Principal (Dr. Martín Jiménez) o a sus co-investigadores en el proyecto.

Y_0

_____	con	DNI
_____he	hablado	con
_____	con	Dr/a

_____ quien me ha explicado las indicaciones y objetivos de este estudio, que comprendo y acepto, dando mi consentimiento para su realización.

<p>CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LA REALIZACIÓN DE TEST GENÓMICO MAMMAPRINT</p> <p>El cáncer de mama es una enfermedad heterogénea, compuesta por diferentes tipos de tumores que responden de manera diferente a los tratamientos.</p> <p>El tratamiento médico adyuvante del cáncer de mama tiene como objetivo completar la cirugía realizada sobre la mama y axila, disminuyendo el riesgo de que la enfermedad reaparezca en otros sitios del organismo. Existen tres tipos de tratamiento médico adyuvante en las pacientes con cáncer de mama: quimioterapia, hormonoterapia y agentes específicos como el anticuerpo monoclonal anti-HER2 (trastuzumab).</p> <p>Los criterios en los que se base la elección del tratamiento adyuvante más adecuado son: tamaño tumoral, expresión positiva para receptores hormonales y HER-2, afectación ganglionar, índice de proliferación y grado de diferenciación tumoral, de acuerdo con las recomendaciones de diferentes guías clínicas internacionales y nacionales.</p> <p>El estudio del tumor mamario mediante una prueba genómica tiene como objetivo añadir información sobre el pronóstico del tumor y la posible respuesta al tratamiento adyuvante en aquellas pacientes en que existen dudas razonables sobre la utilidad de la quimioterapia de acuerdo con los criterios clásicos. El Mammaprint, en particular, es una plataforma genómica, aprobada en el año 2007 por la FDA (Food and Drug Agency) en EEUU, que ha demostrado su utilidad para predecir la supervivencia y la sensibilidad del tumor a la quimioterapia adyuvante.</p> <p>Mammaprint analiza la información de 70 genes del cáncer de mama y, tras obtener los datos de la paciente, clasifica al tumor concreto en riesgo bajo o alto. Aquellos tumores clasificados como riesgo bajo presentan en general alta sensibilidad al tratamiento hormonal y escaso beneficio con el tratamiento con quimioterapia. Aquellos casos catalogados como riesgo alto presentan una menor sensibilidad a las hormonas y un mayor beneficio al recibir tratamiento con quimioterapia.</p> <p>Una vez que usted confirme y acepte la realización del test genómico, una muestra de su tumor se mandará al Laboratorio de Agenda, Holanda, donde se procederá a su</p>	<p>análisis y evaluación. Posteriormente se remitirán los resultados al médico solicitante y se procederá a la devolución al hospital de la muestra tumoral previamente enviada.</p> <p>La Comunidad de Madrid sufragará el test Mammaprint, pero se precisa recoger los datos de las pacientes para analizar su eficacia en nuestro medio a largo plazo. Cuando los resultados son recibidos por el oncólogo, éste informará de los mismos a la paciente y la ofrecerá la terapia adyuvante más adecuada a sus características específicas. Por tanto, este estudio no implica costes económicos para la paciente. El resultado obtenido con esta técnica puede ser utilizado para realizar un estudio del coste-beneficio de la prueba previa anonimización de todos sus datos personales.</p> <p>Para poder llevar a cabo este estudio necesitamos tener acceso a los datos clínicos y anatomo-patológicos de cada una de las pacientes que aceptan la realización del test, manteniendo en todo caso la confidencialidad de los datos personales, según determina la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre de 1999, de Protección de Datos de Carácter Personal.</p> <p>En virtud de la legislación actual de protección de datos personales (Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre de 1999, de Protección de Datos de Carácter Personal). Según la citada Ley, el consentimiento para el tratamiento de sus datos personales y para su cesión es revocable. Por lo tanto, en cualquier momento usted puede ejercer su derecho de acceso, rectificación, oposición y cancelación de sus datos dirigiéndose al Investigador Principal (Dr. Martín Jiménez) o a sus co-investigadores en el proyecto.</p> <p>Yo, _____ con DNI _____ he hablado con Dr/a _____ quien me ha explicado las indicaciones y objetivos de este estudio, que comprendo y acepto, dando mi consentimiento para su realización.</p>
<p>Anexo 5. Información al paciente y consentimiento informado para la petición del test genómico MammaPrint®.</p>	

HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE**Proyecto:** PREGECaM. Predictores Genómicos en cáncer de mama de la Comunidad de Madrid**Título:** Cuestionario para la estimación del impacto del uso de los predictores genómicos bajo la perspectiva del paciente.**Centro:****Servicio:****Investigador Principal:**

Estimada paciente,

Como paciente de cáncer de mama y participante del estudio PREGECaM, usted accedió a que se le realizara un test genómico por recomendación médica para añadir información sobre el pronóstico del tumor del que usted fue diagnosticada y la posible respuesta al tratamiento adyuvante.

Ahora le invitamos a que, de manera voluntaria, cumplimente estos breves cuestionarios antes y/o tras la realización del test. Los datos que usted nos proporcione permitirán recoger información para evaluar la percepción del paciente sobre el uso de los predictores genómicos.

Todos los datos que se obtengan serán tratados de acuerdo a la Ley Orgánica 15/1999, de Protección de Datos de Carácter Personal, y se almacenarán con estricta confidencialidad junto al resto de los datos del estudio. Según la citada ley, usted puede ejercer sus derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición de sus datos, dirigiéndose al Investigador principal o a sus co-investigadores en el proyecto.

Esta autorización incluye que los datos proporcionados puedan ser utilizados para su análisis científico y presentado en congresos, comunicaciones científicas y publicaciones médicas, siempre respetando su anonimato.

Su participación en esta encuesta no le aportará beneficios potenciales, en caso de que se negara a participar no afectará a su asistencia médica.

CONSENTIMIENTO INFORMADO. FIRMAS

Yo, _____ (nombre y apellidos)

- ☐ He leído la hoja de información que se me ha entregado, he podido realizar preguntas sobre el estudio y he recibido suficiente información.
- ☐ Acepto participar en la encuesta enmarcada dentro del estudio PREGECaM "Predictores Genómicos en cáncer de mama de la Comunidad de Madrid".
- ☐ Comprendo que mi consentimiento es voluntario y que puedo retirarlo en cualquier momento.

Firma del participante Fecha.....

Firma del investigador Fecha.....

Anexo 6. Información al paciente y consentimiento informado para valorar del impacto del uso de los test genómicos bajo la perspectiva de las pacientes.

HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE**Proyecto: PREGECaM. Predictores Genómicos en cáncer de mama de la Comunidad de Madrid****Título: CUESTIONARIO PARA VALORAR LOS RECURSOS O MEDIOS NECESARIOS POR PARTE DEL PACIENTE Y SU ENTORNO MÁS PRÓXIMO****Centro:****Servicio:****Investigador Principal:**

Estimada paciente,

Como paciente de cáncer de mama y participante del estudio PREGECaM, usted accedió a que se le realizara un test genómico por recomendación médica para añadir información sobre el pronóstico del tumor del que usted fue diagnosticada y la posible respuesta al tratamiento adyuvante. En este estudio se contemplaba la recogida de datos de las pacientes para analizar la eficacia de estas pruebas genómicas y realizar un estudio coste-beneficio de las mismas.

Ahora le invitamos a que, de manera voluntaria, cumplimente este breve cuestionario. Los datos que usted nos proporcione permitirán recoger información sobre los costes económicos indirectos, o directos no sanitarios, que su enfermedad tumoral le haya podido ocasionar. Los datos sobre los costes que se hayan producido, serán estudiados (dentro del proyecto PREGECaM) para conocer qué recursos económicos o medios familiares/sociales necesitaron las pacientes participantes en el estudio, además de conocer también lo útil y necesario de realizar estos test genómicos (Mamaprint, Oncotype DX, Endopredict y Prosigna) en el ámbito de la Comunidad de Madrid.

Todos los datos que se obtengan serán tratados de acuerdo a la Ley Orgánica 15/1999, de Protección de Datos de Carácter Personal, y se almacenarán con estricta confidencialidad junto al resto de los datos del estudio. Según la citada ley, usted puede ejercer sus derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición de sus datos, dirigiéndose al Investigador principal _____ o a sus co-investigadores en el proyecto.

Esta autorización incluye que los datos proporcionados puedan ser utilizados para su análisis científico y presentado en congresos, comunicaciones científicas y publicaciones médicas, siempre respetando su anonimato.

Su participación en esta encuesta no le aportará beneficios potenciales, ni si se niega a participar afectará a su asistencia médica.

CONSENTIMIENTO INFORMADO. FIRMAS

Yo, _____ (nombre y apellidos)

- ☐ He leído la hoja de información que se me ha entregado, he podido realizar preguntas sobre el estudio y he recibido suficiente información.
- ☐ Acepto participar en la encuesta enmarcada dentro del estudio PREGECaM "Predictores Genómicos en cáncer de mama de la Comunidad de Madrid".
- ☐ Comprendo que mi consentimiento es voluntario y que puedo retirarlo en cualquier momento.

Firma del participante Fecha.....

Firma del investigador..... Fecha.....

Anexo 7. Información al paciente y consentimiento informado para valorar los recursos o medios necesarios por parte del paciente y su entorno más próximo.

1. Tiene usted trabajo remunerado. En caso negativo pasar a pregunta 5			
2. En caso afirmativo, Trabaja usted por cuenta ajena o por cuenta propia		Ajena	Propia
3. ¿Ha tenido que faltar a trabajar desde que le diagnosticaron su enfermedad hasta la actualidad?		Si	No
4. ¿Ha estado de baja laboral desde que le diagnosticaron su enfermedad hasta la actualidad?		Si	No
5. ¿El tratamiento le ha supuesto algún tipo de cambio en su situación laboral?		Si	No
			¿Cuál?
6. ¿Cuántos días estima que ha estado de baja laboral desde que le diagnosticaron su enfermedad hasta el día de hoy?		Días en total	

7. ¿Cuántos días estima que ha venido al hospital desde que le diagnosticaron su enfermedad (por consultas, ciclos, pruebas, etc.) hasta el día de hoy?		Días en total	
8. ¿Qué medio de transporte utiliza habitualmente?		Vehículo propio	Autobús
			Metro
			Taxi
			Otro (Indicar)
9. ¿Viene al hospital acompañada de un familiar?		Si	No
10. ¿El familiar que le acompaña habitualmente tiene un trabajo remunerado?		Si	No
11. ¿Ha necesitado usted alguna ayuda de otra persona para hacer las labores de su casa (limpiar, cocinar, etc.)?		Si	No
12. En caso afirmativo, ¿cuántas horas a la semana acude esa persona para ayudarle?		nº horas/semana	

Anexo 8. Cuestionario para valorar los recursos o medios necesarios por parte del paciente y su entorno más próximo. (Parte 1)

13. ¿La persona que le ayuda es un familiar o un trabajador externo (asistente...)?		Familiar	Externa
14. En el caso de que se trate de un familiar, ¿tiene su familiar un trabajo remunerado?		Si	No
15. ¿Ha precisado apoyo psicológico? En caso negativo, pase a la pregunta 17		Si	No
16. En caso de haber precisado apoyo psicológico, ¿le supuesto un coste adicional?		Si	No

17. Edad del encuestado		Menor de 65 años	Mayor de 65 años		
18. Estudios del encuestado		No tiene	Inferior a Secundaria	Secundaria	Universitarios
19. Ingresos al año (euros netos) de la unidad familiar		Inferior a 10.000 €/año	Entre 10.000 y 50.000 €/año	Más de 50.000 €/año	
20. Número de miembros de la Unidad familiar		Indicar nº			
21. Fecha de la entrevista		dd/mm/aa			

Anexo 8. Cuestionario para valorar los recursos o medios necesarios por parte del paciente y su entorno más próximo. (Parte 2)

Índice de tablas, figuras y anexos

TESIS DOCTORAL

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1.	Características de las pruebas genómicas Oncotype Dx® y MammaPrint®.	37
Tabla 2.	Listado de Hospitales que figuran en el registro de centros, servicios y establecimientos sanitarios de la Consejería de Sanidad de la Comunidad Autónoma de Madrid (excluidos aquellos que no cuentan con oncólogo de referencia).	50
Tabla 3.	Premisas adoptadas en el modelo económico.	66-7
Tabla 4.	Recursos sanitarios obtenidos de las pacientes del proyecto PREGECAM que recibieron tratamiento con QHT tras la realización del test.	68
Tabla 5.	Variables del modelo económico (probabilidades, costes, utilidades).	69
Tabla 6.	Distribución las pacientes incluidas en el estudio por centros hospitalarios en función del test genómico realizado.	75
Tabla 7.	Descripción de las características de la muestra final de pacientes incluidas en el proyecto PREGECAM (01.02.2012 – 30.11.2014).	76
Tabla 8.	Factores de riesgo clínico patológicos.	77
Tabla 9.	Recomendación de tratamiento antes y después de realizar Oncotype Dx®.	83
Tabla 10.	Recomendación de tratamiento antes y después de realizar MammaPrint®.	84
Tabla 11.	Distribución de las variables categóricas en función del test genómico realizado.	85
Tabla 12.	Distribución de las variables cuantitativas en función del test genómico realizado.	85
Tabla 13.	Análisis univariante de la asociación entre las variables clínico-patológicas y la posibilidad de cambio en la decisión de tratamiento. a, Muestra global. b, Grupo Oncotype DX®. c, Grupo MammaPrint®.	89-91
Tabla 14.	Tratamiento con quimioterapia adyuvante finalmente administrado.	93
Tabla 15.	Tipo de quimioterapia indicada por el oncólogo en el post-test.	93
Tabla 16.	Características de la muestra de pacientes del H. G. U. Gregorio Marañón incluidas en el estudio de percepción sobre el papel de los test genómicos en el tratamiento del cáncer de mama.	99
Tabla 17.	Perspectiva de los hospitales del SERMAS.	102
Tabla 18.	PERSPECTIVA HOSPITALARIA. Coste por AVAC ganado por paciente. Resultado probabilístico.	104
Tabla 19.	Perspectiva de la sociedad.	103
Tabla 20.	PERSPECTIVA DE LA SOCIEDAD. Coste por AVAC ganado por paciente. Resultado probabilístico.	104

Tabla 21.	Descripción de los estudios de utilidad clínica realizados con el test genómicos MammaPrint®.	110
Tabla 22.	Descripción de los estudios de utilidad clínica realizados con el test genómicos Oncotype Dx®.	111-12
Tabla 23.	Recomendación de QHT adyuvante antes y después de la realización de MammaPrint®. Resumen de estudios.	113
Tabla 24.	Recomendación de QHT antes y después de la realización de Oncotype Dx®. Resumen de estudios.	113
Tabla 25.	Modificación en la recomendación de tratamiento tras la realización de MammaPrint®. Resumen de estudios.	114
Tabla 26.	Modificación en la recomendación de tratamiento tras la realización de Oncotype Dx®. Resumen de estudios.	114
Tabla 27.	Estudios de utilidad clínica de los test genómicos realizados en España.	116
Tabla 28.	Lista de verificación previa a la solicitud de un test de predicción genómica.	120
Tabla 29.	Estudios de utilidad clínica de Oncotype Dx® que incluyen pacientes con CM y ganglios positivos.	123
Tabla 30.	Descripción y reclutamiento de los ensayos clínicos ABC.	127
Tabla 31.	Resultados de Oncotype® en las evaluaciones económicas.	134
Tabla 32.	Resultados de MammaPrint Dx® en las evaluaciones económicas.	135
Tabla 33.	Resultados de comparación directa entre las evaluaciones económicas de Oncotype Dx® y MammaPrint®	135

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1.	Historia natural y manejo del cáncer de mama inicial en estadio precoz.	35
Figura 2.	Recomendación de tratamiento adyuvante en mujeres con CM precoz en función de la valoración conjunta de los índices clínico-patológicos clásicos y el resultado de los test genómicos.	43
Figura 3.	Diagrama de flujo del circuito de registro del proyecto PREGECAM.	53
Figura 4.	Estructura del modelo económico.	63
Figura 5.	Diagrama de inclusión y exclusión de las pacientes para el análisis final.	71
Figura 6.	Distribución por meses del número de pacientes incluidas en el estudio PREGECAM entre el 1 de febrero de 2012 y el 30 de noviembre de 2014.	72
Figura 7.	Distribución de los centros hospitalarios en las 11 áreas de la Comunidad de Madrid.	72
Figura 8.	Población de referencia asignada a los hospitales de la CAM.	73

Figura 9.	Población de referencia asignada a las 11 áreas sanitarias de la CAM.	73
Figura 10.	Distribución por hospitales del número de pacientes incluidas en el estudio.	74
Figura 11.	Distribución de los test genómicos solicitados en cada centro.	74
Figura 12.	Porcentaje de pacientes con entre 0 y 7 factores de riesgo clínico patológicos	77
Figura 13.	a. Distribución de los test genómicos solicitados. b,c. Distribución de las pacientes en grupos de riesgo en función del resultado del test genómico.	78
Figura 14.	Recomendación de tratamiento antes y después de realizar el test genómico. a. Recomendación terapéutica en la muestra global. b. Recomendación terapéutica en la muestra de Oncotype Dx®. c. Recomendación terapéutica en la muestra de MammaPrint®.	79
Figura 15.	Recomendación de tratamiento previo a la realización de Oncotype Dx® según grupos de riesgo.	80
Figura 16.	Recomendación de tratamiento previo a la realización de MammaPrint® por grupos de riesgo.	81
Figura 17.	Distribución de las decisiones de tratamiento tras la realización del test genómico.	82
Figura 18.	Distribución de las decisiones de tratamiento en función del test genómico realizado.	86
Figura 19.	Posibles variables predictoras de la probabilidad de cambio de tratamiento de QHT a HT y de HT a QHT tras el test genómico.	88
Figura 20.	Cambios en la confianza del oncólogo médico en la recomendación de tratamiento del pre al posttest.	92
Figura 21.	Distribución de la quimioterapia recomendada tras el test con y sin antraciclinas.	93
Figura 22.	Tipo de hormonoterapia indicada por el oncólogo en pacientes premenopáusicas tras el test.	94
Figura 23.	Tipo de hormonoterapia indicada por el oncólogo en pacientes postmenopáusicas tras el test.	94
Figura 24.	Clasificación molecular de los tumores a partir de los parámetros inmunohistoquímicos en función de los criterios de St. Gallen y Prat.	95
Figura 25.	Distribución del riesgo de recaída en función del test genómico realizado (a. Oncotype Dx® b. MammaPrint®) de los tumores LUMINALES A definidos mediante parámetros inmunohistoquímicos de acuerdo con los criterios de Gallen y Prat.	97

Figura 26.	Distribución del riesgo de recaída en función del test genómico realizado (a. Oncotype Dx® b. MammaPrint®) de los tumores LUMINALES B definidos mediante parámetros inmunohistoquímicos de acuerdo con los criterios de Gallen y Prat.	98
Figura 27.	Proporción de pacientes con y sin conocimiento previo de la existencia de los test genómicos.	99
Figura 28.	Datos relativos a la utilidad de los test genómicos y a la confianza que aportan a las pacientes. a. Distribución de la utilidad de los test genómicos percibidos por las pacientes. b. Distribución de la satisfacción de las pacientes con la información facilitada por el oncólogo sobre los test genómicos. c. Distribución de la satisfacción de las pacientes con la decisión final de las pacientes. d. Distribución de la confianza de las pacientes en la curación.	100
Figura 29.	Datos relativos al estado emocional de las pacientes. a. Distribución de la aceptación de la enfermedad. b. Distribución de la pérdida de esperanza frente a la curación. c. Distribución de la preocupación por el empeoramiento de la enfermedad. d. Distribución de la satisfacción con la calidad de vida tras el fin de tratamiento.	101
Figura 30.	Análisis de sensibilidad determinístico. Diagrama de tornado respecto a la variabilidad de coste por paciente en el caso de aplicarse el test genómico.	103
Figura 31.	Análisis de sensibilidad probabilístico: Perspectiva hospitalaria. Plano de coste-efectividad. La probabilidad de que el programa PREGECAM sea coste-efectivo (dominante) sería del a. 78,5 % desde la perspectiva de los hospitales del SERMAS b. 78 % desde la perspectiva de la sociedad.	105
Figura 32.	Genes analizados por el test genómico Oncotype Dx® (en azul) y MammaPrint® (en verde). En rojo el gen SCUBE2 común a ambas plataformas genómicas.	117
Figura 33.	Distribución de los resultados del RS entre las pacientes con tumores luminal B definidos en función del índice Ki67 en nuestro estudio y en los estudios de Effran et al. y Estévez et al.	130

ÍNDICE DE ANEXOS

Anexo 1.	PRE-TEST: Formulario de registro previo a la realización del test genómico.	164
Anexo 2.	POST-TEST: Formulario de registro posterior a la realización del test genómico.	165

Anexo 3.	Cuestionario para la estimación del impacto del uso de los test genómicos bajo la perspectiva de las pacientes.	166
Anexo 4.	Información al paciente y consentimiento informado para la petición del test genómico Oncotype Dx®.	167
Anexo 5.	Información al paciente y consentimiento informado para la petición del test genómico MammaPrint®.	168
Anexo 6.	Información al paciente y consentimiento informado para valorar del impacto del uso de los test genómicos bajo la perspectiva de las pacientes.	169
Anexo 7.	Información al paciente y consentimiento informado para valorar los recursos o medios necesarios por parte del paciente y su entorno más próximo.	170
Anexo 8.	Cuestionario para valorar los recursos o medios necesarios por parte del paciente y su entorno más próximo.	171-72

Índice analítico

TESIS DOCTORAL

Adyuvante: 9, 10, 14, 15, 18, 19, 20, 21, 33, 34, 36, 38, 40, 41, 42, 45, 46, 47, 60, 62, 63, 64, 66, 69, 78, 80, 81, 92, 93, 102, 107, 109, 113, 119, 120, 121, 124, 125, 126, 127, 129, 130, 132, 133, 135, 136, 137, 138, 140, 141, 142, 156, 157, 174, 175

AVAC: 12, 20, 42, 65, 102, 103, 104, 131, 133, 134, 135, 136, 174, 181

Ahorro: 20, 102, 103, 131, 136

Cáncer de mama (CM): 1, 2, 12, 14, 15, 16, 17, 33, 34, 36, 38, 39, 40, 41, 42, 45, 49, 51, 52, 62, 77, 94, 98, 107, 108, 109, 115, 116, 118, 119, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 131, 132, 133, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 148, 154, 157, 159, 175

Clínico-patológicos: 9, 10, 14, 16, 17, 19, 21, 33, 34, 40, 42, 45, 47, 76, 77, 78, 86, 107, 109, 121, 124, 125, 138, 139, 140, 141, 175

Coste-efectividad: 20, 21, 42, 64, 65, 103, 132, 142, 177

HT: 12, 14, 16, 18, 19, 24, 27, 28, 29, 33, 35, 40, 51, 58, 61, 78, 80, 81, 82, 83, 84, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 93, 109, 114, 115, 119, 120, 121, 122, 124, 125, 137, 138, 141, 176

MammaPrint®: 9, 14, 15, 16, 18, 19, 21, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 45, 46, 49, 51, 56, 57, 62, 64, 66, 71, 74, 75, 76, 77, 81, 83, 84, 85, 86, 88, 91, 92, 93, 96, 97, 107, 108, 109, 110, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 125, 128, 131, 132, 133, 135, 136, 137, 138, 142, 150, 161, 174, 175, 176, 177, 178

Oncotype Dx®: 9, 14, 15, 16, 18, 19, 21, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 38, 40, 41, 42, 45, 46, 49, 51, 56, 57, 62, 64, 71, 77, 80, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 90, 92, 96, 97, 107, 108, 109, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 128, 129, 131, 132, 133, 134, 135, 137, 138, 141, 142, 153, 161, 174, 175, 176, 177, 178

PREGECAM: 12, 15, 17, 42, 43, 46, 49, 51, 52, 53, 54, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 68, 71, 76, 98, 102, 103, 118, 136, 155, 174, 175, 177

QHT: 12, 14, 18, 19, 33, 34, 40, 58, 61, 66, 68, 78, 80, 81, 82, 83, 84, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 99, 109, 113, 114, 115, 119, 120, 121, 122, 124, 125, 129, 137, 138, 174, 175, 176

QT: 12, 14, 15, 16, 17, 19, 20, 33, 34, 35, 39, 40, 41, 42, 45, 51, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 77, 83, 92, 93, 99, 102, 107, 109, 112, 115, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 125, 126, 127, 128, 129, 132, 133, 134, 136, 138, 140, 141, 142

Recurrence Score (RS): 12, 15, 18, 24, 27, 28, 38, 40, 41, 57, 80, 82, 87, 96, 97, 108, 119, 120, 121, 122, 124, 129, 137, 138, 139, 141, 142, 149, 151, 152, 153, 154, 158, 159, 160, 161, 162, 177

Riesgo: 9, 10, 14, 15, 16, 18, 19, 20, 21, 33, 34, 36, 38, 39, 40, 41, 45, 47, 57, 63, 64, 66, 69, 76, 77, 80, 81, 82, 83, 84, 92, 96, 97, 102, 107, 108, 109, 116, 118, 119, 120, 121, 122, 124, 125, 127, 129, 131, 132, 133, 134, 135, 137, 138, 139, 141, 142, 174, 176, 177

Test genómicos: 9, 10, 14, 15, 19, 20, 21, 36, 39, 40, 41, 42, 43, 45, 46, 47, 49, 51, 54, 60, 62, 74, 77, 85, 107, 109, 110, 111, 112, 115, 118, 119, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 135, 137, 140, 142, 174, 175, 176, 177, 178

Publicaciones

TESIS DOCTORAL

**PREGECAM: Programa de prevención terapéutica
del cáncer de mama en la Comunidad de Madrid**

Pérez Ramírez S¹, López-Tarruella S¹, García-Saenz JA², Martínez Jañez N³,
Arroyo Yustos M⁴, Ciruelos E⁵, Echarri González MJ⁶, Lara MA⁷, Valentín V⁸, Martín M¹.
Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón (1), Hospital Clínico San Carlos (2),
Hospital Ramón y Cajal (3), Hospital Príncipe de Asturias (4), Hospital Doce de Octubre (5),
Hospital Severo Ochoa (6) y Hospital Infanta Leonor (7); Oficina Regional de Coordinación Oncológica (8), Madrid.

Introducción

Los modernos tests predictores genómicos son de ayuda en la selección del tratamiento adyuvante en pacientes con cáncer de mama receptor hormonal positivo/her2 negativo (HR+/HER2-) de bajo riesgo. No obstante, aún existen muchas lagunas en el conocimiento sobre su rendimiento y coste/eficacia en nuestro medio socioeconómico.

Material y Métodos

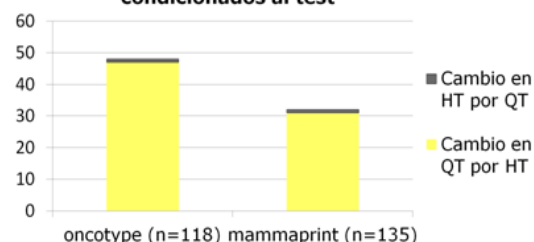
Desde 2012, la Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid, tras acuerdo consensuado con representantes de diferentes Servicios de OM, financia los test genómicos Oncotype y Mammaprint. Los oncólogos médicos solicitantes, a su propio criterio, deben remitir a un registro central un cuestionario previo y posterior a la realización del test. Este registro tiene por objetivo conocer los cambios inducidos en el tratamiento adyuvante y realizar un análisis prospectivo de costo-eficacia de los tests genómicos en nuestro medio.

Criterios de selección de pacientes para tests genómicos

- Cáncer de mama operado y ganglios linfáticos negativos o sólo con micrometástasis en el examen histológico.
- Receptores estrogénicos positivos.
- HER2 negativo por inmunohistoquímica o FISH.
- Tamaño tumoral ≥ 1 cm (T1, T2 salvo afectación cutánea) o < 1 cm con una o más características desfavorables.
- < 70 años sin comorbilidades graves asociadas.
- PS, ECOG 0,1.
- Sin contraindicaciones para recibir quimioterapia sistémica.

**Total de cambios en el tratamiento
condicionados al test: 80 (29%)**

	Cambio de QT por HT (n=78)	Cambio de HT por QT (n=4)
Oncotype Dx (n=118)	46	2
Mammaprint (n=135)	30	2

**Cambios en el tratamiento
condicionados al test****Resultados**

Entre mayo 2012 y abril 2013, fueron incluidas 293 pacientes de 24 hospitales. Se realizó Oncotype en 128 pacientes y Mammaprint en 165. De ellas, 273 son actualmente evaluables y constituyen la base de este informe. Las restantes pacientes están pendientes de cumplimentación del segundo cuestionario en el momento del análisis. 23 pacientes tenían micrometástasis axilares y las restantes eran N0. Se produjo un cambio de actitud terapéutica tras conocer el resultado del test genómico en 80 pacientes (29% del total, 76 pasaron de quimio-hormonoterapia adyuvante a sólo hormonoterapia y 4 enfermas de hormonoterapia a quimio-hormonoterapia).

Conclusiones

PREGECAM es un registro prospectivo que evalúa el interés en nuestro medio de los test genómicos predictivos en cáncer de mama precoz en la práctica clínica habitual financiado por la administración. En el primer año de implantación se incluyeron 293 pacientes. Se produjo un cambio de actitud terapéutica a consecuencia de la información aportada por los tests en el 29% de las 273 enfermas actualmente evaluables.

Pérez Ramírez S, López-Tarruella S, García Saenz JA, Martínez Jañez N, Arroyo Justos M, Ciruelos E, et al. PREGECAM: Programa de prevención terapéutica del cáncer de mama en la Comunidad de Madrid. En: XIV Congreso SEOM. Salamanca. 23, 24 y 25 de octubre. P-92.

Abreviaturas: SEOM, Sociedad Española de Oncología Médica.

